

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DO REQUERENTE E TITULAR DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Dinamarca	Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlanda		Vantas	50 mg	Implante		50 mg
Alemanha		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlanda	Vantas	50 mg	Implante	Subcutânea	50 mg
Irlanda		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlanda	Vantas	50 mg	Implante	Subcutânea	50 mg
Itália		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlanda	Vantas	50 mg	Implante	Subcutânea	50 mg
Espanha		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlanda	Vantas	50 mg	Implante	Subcutânea	50 mg
Reino Unido		Valera Pharmaceuticals Ireland Ltd. 25-28 North Wall Quay, Dublin, Irlanda	Vantas	50 mg	Implante	Subcutânea	50 mg

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO VANTAS (ver Anexo I)

Na fase inicial do seu ciclo natural, o carcinoma da próstata é dependente de androgénios (hormono-dependente). Numa fase mais avançada da sua evolução clínica é não hormono-dependente e é refractário à terapia hormonal. No entanto, mesmo nesta fase não hormono-dependente, é provável que o carcinoma da próstata contenha subpopulações de células hormono-dependentes. Com base nestes dados limitados, a supressão androgénica continuada é actualmente a terapêutica padrão nos homens com carcinoma na próstata não hormono-dependente. No passado, a supressão da testosterona era obtida através da orquiectomia bilateral (castração cirúrgica). Nas duas últimas décadas têm sido utilizadas injeções de agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) de acção prolongada para obter uma supressão androgénica. Em princípio, é importante que as concentrações séricas de testosterona sejam tão baixas quanto possível para que a terapia de privação androgénica minimize a estimulação das células cancerígenas da próstata. Foi estabelecido que valores inferiores a 50 ng/dL (1,7 nmol/L) nas concentrações séricas de testosterona correspondiam aos níveis da castração, devido à variabilidade conhecida entre os valores dos laboratórios de referência. A obtenção de níveis de testosterona idênticos aos da castração é um parâmetro final alternativo aceitável no carcinoma da próstata avançado, sensível ao tratamento hormonal, que se pode traduzir numa diminuição das dores devidas a metástases ósseas, na melhoria do fluxo urinário e, nalguns casos, na diminuição da velocidade de progressão do tumor, apesar de não ter sido demonstrado um benefício claro em termos de sobrevivência. A supressão androgénica é considerada um tratamento paliativo. Além disso, em 2004, o CHMP aceitou a redução dos níveis da testosterona até aos níveis da castração como uma alternativa válida para a eficácia clínica em casos de carcinoma da próstata avançado, como parte do parecer científico do Grupo de Trabalho “Aconselhamento Científico”. Por conseguinte, o parâmetro de avaliação final farmacológico documentado de obtenção de níveis de testosterona < 50 ng/dL, documentado para o medicamento Vantas nos estudos n.º 302, n.º 301, para além da extensão de longa duração ao estudo n.º 301, é um parâmetro de avaliação final primário de eficácia aceitável em doentes com carcinoma da próstata avançado.

Com uma eficácia de 98 a 100% na redução dos níveis de testosterona sérica, torna-se redundante e, por isso, desnecessário efectuar mais estudos com um comparador activo. Embora pudesse ser utilizado outro agonista da LHRH, tal seria supérfluo tendo em conta a metanálise apresentada pelo requerente, o facto de a orquiectomia não ser um método aceitável quando estão disponíveis outros métodos reversíveis, o tratamento com dietilestilbestrol (DES) ser um método obsoleto e os anti-androgénios não-esteróides poderem ter uma eficácia inferior quando utilizados em monoterapia.

A base de dados de segurança parece limitada, mas não ocorreram problemas de segurança inesperados nem durante a vigilância pós-comercialização nos Estados Unidos, nem durante os ensaios clínicos. Os dados obtidos na extensão de longa duração ao estudo n.º 301 fundamentam a segurança a longo prazo para os doentes tratados com Vantas durante um período igual ou superior a dois anos. Deve ser feita uma distinção entre os aspectos relativos à segurança da terapêutica de supressão androgénica em geral e os relativos à segurança (específica) deste produto. A segurança da supressão androgénica é bem conhecida e não é necessária informação adicional para este produto. A segurança específica do Vantas foi suficientemente investigada e não são necessários estudos comparativos adicionais. Foi aprovada a proposta do requerente/titular da autorização de introdução no mercado de incluir cinco questões de segurança de farmacovigilância no Plano de Gestão do Risco (duas estão relacionadas especificamente com a formulação única do Vantas, enquanto as outras três são classificadas como efeitos da classe: expulsões do implante, celulite, exacerbações no início do tratamento, osteoporose e prolongamento do intervalo QT).

Em conclusão, o CHMP concorda com o facto de as respostas submetidas pelo requerente indicarem que as questões levantadas estão resolvidas. O medicamento Vantas é um novo agonista da LHRH e esta classe farmacológica foi introduzida há mais de 20 anos para o tratamento do carcinoma da próstata avançado. Não existe indicação de que qualquer um dos membros desta classe seja diferente

em termos de eficácia e de segurança e o Vantas não parece constituir exceção. Os dados da *extensão de longa duração do estudo n.º 301* relativamente à eficácia e à segurança fundamentam a eficácia e a segurança a longo prazo para os doentes que recebem tratamento paliativo para o carcinoma na próstata avançado com implante de histrelina durante um período igual ou superior a dois anos. O CHMP solicita a inclusão das cinco questões de segurança de farmacovigilância propostas pelo requerente/titular da Autorização de Introdução no Mercado no Plano de Gestão do Risco, tal como mencionado acima.

O CHMP recomendou que fosse concedida a Autorização de Introdução no Mercado, em que o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o Folheto Informativo são as versões finais acordadas durante os procedimentos do grupo de coordenação, conforme descrito no Anexo III do medicamento Vantas.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O Resumo das Características do Medicamento, rótulo e folheto informativo válidos são as versões finais concluídas no procedimento do Grupo de Coordenação.