

ANEXA I

**DENUMIREA COMERCIALA, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA, CALEA DE
ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI , SOLICITANTUL, DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Deținătorii autorizației de punere pe piață

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea comercială</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
AT - Austria	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
AT - Austria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	comprimate filmate	uz oral
AT - Austria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	comprimate filmate	uz oral
AT - Austria	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	comprimate filmate	uz oral
BE - Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
BG - Bulgaria	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
CS – Republica Cehă	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
CS – Republica	Ingers Industrial Solutions S.R.O.	Bicaluplex	150 mg	comprimate filmate	uz oral

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea comercială</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Cehă	BRNO Jeneweinova 51a 617 00 Brno				
CY – Cipru	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
DA - Danemarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
EL - Grecia	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
EL – Grecia	Dermos Μετε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
EL – Grecia	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	comprimate filmate	uz oral
EL - Grecia	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	comprimate filmate	uz oral
ET - Estonia	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	AstraZeneca Oy Luomanportti 3	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea comercială</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
FI - Finlanda	02200 Espoo Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT-Arzneimittel	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Peseri Trading Limited	Alidex	150 mg	comprimate filmate	uz oral

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea comercială</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
FI - Finlanda	El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited	Bicadex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Orion Corporation	Bicalutamid Orion	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo Peseri Trading Limited	Bicalutamide Peseri	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Tad Pharma GmbH	Bicatad	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany Peseri Trading Limited	Biclad	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI – Finlanda	El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Helm Pharmaceuticals GmbH	Duralutamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI – Finlanda	Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH	Grelutamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI – Finlanda	Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH	Henlutamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea comercială</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
FI – Finlanda	Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH	Inatamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI – Finlanda	Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH	Konlutamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI - Finlanda	Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH	Saputamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI – Finlanda	Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany comprimate filmate	Skylutamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI – Finlanda	Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH	Timutamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FI – Finlanda	Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited	Lutamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral
FR – Franța	El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
HU - Ungaria	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Bilutamid	150 mg	comprimate filmate	uz oral
HU - Ungaria	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary AstraZeneca Kft.	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea comercială</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
IS - Islanda	Park u. 3 Törökbálint H-2045 AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	comprimate filmate	uz oral
IT - Italia	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
LT - Lituania	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
LU - Luxemburg	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
LV – Letonia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
NO - Norvegia	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen	Casodex	150mg	comprimate filmate	uz oral

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea comercială</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
PL - Polonia	0319 Oslo AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
PT – Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
PT – Portugalia	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	comprimate filmate	uz oral
PT – Portugalia	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	comprimate filmate	uz oral
PT – Portugalia	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	comprimate filmate	uz oral
RO-Romania	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
SK – Slovacia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumirea comercială</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
SL - Slovenia	United Kingdom AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
SV - Suedia	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE -151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
UK – Marea Britanie	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	comprimate filmate	uz oral
UK – Marea Britanie	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	comprimate filmate	uz oral

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI CRITERII DE MODIFICARE A REZUMATULUI PRIVIND CARACTERISTICILE PRODUSULUI PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSULUI MEDICAMENTOS CONȚINÂND BICALUTAMIDA 150 mg (vezi Anexa I)

Context

Bicalutamida este un antiandrogen oral folosit în tratamentul cancerului de prostată. Bicalutamida 150 mg este comercializat în UE ca urmare a procedurilor de înregistrare naționale și recunoașterea mutuală. Indicațiile pentru care acest medicament a fost autorizat includ tratamentul pacienților cu cancer de prostată avansat local, drept tratament precoce, fie ca monoterapie, fie ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale sau al radioterapiei. Cancerul de prostată avansat local se referă la tumorile mari sau la tumorile cu extindere în ganglionii limfatici, dar nu și la alte organe.

În 2004, au fost publicate 2 articole care explică în detaliu cea de-a 2-a evaluare planificată anterior a programului de studiu asupra Casodex (bicalutamida) în tratamentul cancerului de prostată în stadiu precoce.

Aceleași date au fost luate în considerare de către Regatul Unit, statul membru de referință pentru procedura de recunoaștere mutuală, în anul 2003. La acel moment, statul membru de referință a stabilit că medicamentul Casodex (bicalutamida) 150 mg nu trebuie folosit pentru tratamentul cancerului de prostată „localizat”; totuși s-a decis că raportul beneficiu/risc se menține pozitiv pentru pacienții selectați cu cancer de prostată „avansat local”, în cazul utilizării ca tratament precoce, fie ca monoterapie, fie ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale sau al radioterapiei. Secțiunea 5.1 din rezumatul caracteristicile produsului a fost modificată astfel încât să se ia în considerare faptul că strategia optimă de tratament în cazul unui pacient cu risc mic de evoluție a bolii, în special pentru schemele de tratament adjuvant după prostatectomia radicală, ar putea fi amânarea tratamentului hormonal până la apariția semnelor de progresie a bolii.

Ca urmare a propriei revizuirii a acestor informații, realizată în 2004, și datorită problemelor rezultate privind raportul beneficiu/risc al medicamentului bicalutamid 150 mg în tratamentul cancerului de prostată avansat local, în august 2005 autoritatea competentă din Belgia a suspendat la nivel național autorizația de introducere pe piață pentru Casodex (bicalutamida) 150 mg.

Având în vedere problemele legate de siguranța și eficacitatea medicamentului bicalutamida 150 mg, autoritatea națională competentă din Belgia a decis că o reevaluare a raportului beneficiu/risc ar fi în interesul sănătății publice. Prin urmare, în data de 27 iulie 2006, Belgia a făcut o sesizare pe această temă pentru a fi luată în considerare de către CHMP, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, modificat.

Cele 4 probleme ridicate în această sesizare sunt:

- lipsa beneficiului general asupra supraviețuirii comparativ cu reacțiile adverse în cazul „cancerului de prostată avansat local”;
- aspecte statistice legate de multiplicitate;
- standardul de tratament pentru grupul placebo în studiile relevante;
- numărul deceselor datorate insuficienței cardiace.

Pe baza problemelor ridicate, au fost puse solicitanților/ titularilor autorizației de introducere pe piață următoarele întrebări ca parte a listei consolidate de întrebări a CHMP, întrebări ale căror răspunsuri au reprezentat baza reevaluării raportului beneficiu/risc de către CHMP:

- 1/ Cum sunt justificate de către companie indicațiile medicamentului bicalutamida 150 mg pentru tratamentul cancerului de prostată avansat local, având în vedere absența ratei generale de supraviețuire semnificative statistic și reacțiile adverse importante?
- 2/ Care este explicația companiei pentru lipsa ajustării testelor de multiplicitate din analiza rezultatelor din stadiile inițiale ale cancerului de prostată?

- 3/ Care este explicația companiei pentru faptul că grupul placebo nu a primit tratament adecvat în conformitate cu standardul actual de tratament și de ce acest lucru nu a fost luat în considerare în analiza rezultatelor stadiilor inițiale ale cancerului de prostată?
- 4/ Cum poate compania să excludă orice rol al medicamentului bicalutamidă 150 mg în creșterea mortalității datorate insuficienței cardiace pentru grupul tratat cu Casodex în studiul clinic al cancerului de prostată în stadiu precoce?

Scopul acestei sesizări a inclus toate cererile de autorizare de introducere pe piață, cât și a autorizațiilor deja primite pentru produsul medicamentos conținând bicalutamidă 150mg. În plus, sesizarea face referire numai la indicația pentru cancerul de prostata local avansat pe baza programului de studiu al cancerului de prostata precoce și în legătură directă cu secțiunile 4.1 și 5.1 din RCP.

Alte aspecte ale RCP-ului cât și alte indicații pentru bicalutamidă 150 mg, ce sunt deja aprobate în unele state membre ale EU, un fac obiectul acestei sesizări.

Aprecieri asupra raportului beneficiu/risc

Când a fost inițiat programul cancerului de prostată în stadiu precoce, cu mai mult de 8 ani în urmă, scopul era determinarea beneficiului terapiei precoce cu bicalutamidă comparativ cu tratamentul placebo, fie ca monoterapie, fie ca tratament adjuvant al chirurgiei sau al radioterapiei. Lipsa unui consens general în standardul îngrijirii pentru cancerul de prostată timpuriu face ca studiarea acestuia să fie dificilă. Studiul cancerului de prostată în stadiu precoce a fost o realizare empirică, și anume, a comparat Casodex (bicalutamidă) cu standardul îngrijirii în fiecare zonă implicată.

Se cunoaște că, în general, nu există un beneficiu semnificativ statistic asupra supraviețuirii în cazul cancerului de prostată avansat local. Totuși, studiul a fost favorabil în ceea ce privește obiectivul principal al supraviețuirii fără progresia bolii atât în general cât și în cazul subgrupurilor cu cancer avansat local.

La data primei autorizări a indicației de cancer de prostată în stadiu precoce, existau prea puține informații asupra ratei generale de supraviețuire pentru a permite o evaluare, totuși analizarea ulterioară a acestui obiectiv în aceleași subgrupuri are sens și există tendințe favorabile în ceea ce privește rata de supraviețuire generală la pacienții cu cancer de prostată avansat local care primesc Casodex (bicalutamida) în monoterapie și pentru cei care fac și radioterapie.

Cu privire la problemele de multiplicitate menționate, subgrupurile trebuie privite din punct de vedere statistic, deoarece au permis restrângerea indicațiilor la pacienții cu un raport beneficiu/risc mai favorabil pentru bicalutamidă 150 mg. De asemenea acestea nu sunt subgrupuri arbitrare, ci sunt incluse în indicațiile propuse, corespund clasificării, tratamentului și evaluării cancerului de prostată, iar rezultatele sunt corespunzătoare cu cele așteptate. Se poate presupune că, pentru pacienții cu prognostic bun care au primit și tratament cu scop curativ, adăugarea medicamentului bicalutamidă poate să aibă un beneficiu mai mic decât la alți pacienți. În plus, avantajul asupra supraviețuirii la pacienții cu boală avansată local care fac radioterapie pare a corespunde cu cel observat în studiile anterioare, fiind plauzibilă existența unui efect sinergic cu radioterapia. Obținerea informațiilor despre ratei generale de supraviețuire la pacienții cu cancer de prostată în stadiu precoce este dificil de realizat datorită evoluției insidioase. Din aceste motive, CHMP consideră ca rezultatele ratelor de supraviețuire fără progresia bolii sunt importante și pot fi considerate ca atare. Evoluția bolii se poate asocia cu probleme ca metastaze osoase dureroase, compresie medulară, fracturi pe os patologic și obstrucție urinară. Ratele de supraviețuire fără progresia bolii sunt date din nou mai jos:

Ratele de supraviețuire fără progresia bolii în cancerul de prostată avansat local în funcție de subgrupurile de tratament

<i>Analiza populației</i>	<i>Evenimente (%) la pacienții tratați cu Casodex</i>	<i>Evenimente (%) la pacienții tratați cu placebo</i>	<i>Rata de risc (95% CI)</i>
<i>Supraveghere</i>	<i>193/335 (57,6)</i>	<i>222/322 (68,9)</i>	<i>0,60 (0,49 până la 0,73)</i>
<i>Radioterapie</i>	<i>66/161 (41,0)</i>	<i>86/144 (59,7)</i>	<i>0,56 (0,40 până la 0,78)</i>
<i>Prostatectomie radicală</i>	<i>179/870 (20,6)</i>	<i>213/849 (25,1)</i>	<i>0,75 (0,61 până la 0,91)</i>

Există, în mod special, o îmbunătățire importantă din punct de vedere clinic și statistic în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie a bolii la pacienții cu cancer de prostată avansat local care au primit Casodex (bicalutamidă) comparativ cu cei care au primit placebo (58% față de 69% de pacienți la care boala a progresat, dintre cei care nu au fost operați sau nu au făcut radioterapie).

Beneficiul este în general o funcție a riscului de progresie a bolii, iar la pacienții cu boală avansată local beneficiul scade după operație sau în cazurile în care radioterapia poate fi curativă.

Referitor la validitatea tratamentului în grupul placebo din studiile asupra cancerului de prostată în stadiu precoce, dat fiind faptul că la data începerii acestor studii nu exista un tratament standard acceptat pentru cancerul de prostată avansat local (situație încă valabilă), se consideră rezonabil caracterul empiric al studiilor care compară Casodex (bicalutamidă) 150 mg cu placebo administrate ca tratament adjuvant al „tratamentului standard”. Nici unul dintre studiile asupra cancerului de prostată în stadiu precoce nu demonstrează că acest tratament nu trebuie administrat pacienților din grupul placebo decât în cazul progresiei clinice a bolii. Valorile mediane ale nivelurilor de PSA în momentul inițierii tratamentului activ pentru fiecare subgrup sunt peste pragurile stabilite de ghidul actual al Asociației Europene de Urologie (EAU).

Aceste rezultate trebuie, bineînțeles, comparate cu problemele binecunoscute legate de toleranța medicamentului Casodex (bicalutamidă). Au fost menționate ginecomastia și mastalgia (cel mai adesea în primul an de tratament) care pot fi tratate la majoritatea pacienților. În studiile clinice, acestea au fost severe la aproximativ 5% din pacienți. Ginecomastia poate să se nu dispară spontan odată cu oprirea tratamentului, în special după tratamentul prelungit. Pentru tratamentul acestor simptome orientările EAU sugerează utilizarea iradierii profilactice a glandei mamare, tamoxifenului sau inhibitorilor de aromatază, cu toate că acestea nu sunt licențiate pentru această utilizare.

Evaluările suplimentare solicitate pentru informațiile obținute din studiile asupra cancerului de prostată în stadiu precoce au confirmat existența unui risc crescut de decese, codificate drept insuficiență cardiacă (totuși, fără un risc crescut asupra sistemului cardiovascular în general), un risc crescut de apariție al simptomelor urogenitale (inclusiv ginecomastie și mastalgie) mai ales în timpul primului an de tratament și au demonstrat ulterior absența efectelor adverse asupra evenimentelor tromboembolice în timpul perioadei de urmărire (fapt care a fost susținut de un tipar de apariție al acestor evenimente care nu corespunde cu efectele tratamentului hormonal). Nu a existat nici o dovadă a creșterii ratei generale de mortalitate.

Referitor la mortalitatea prin insuficiență cardiacă, titularul autorizației de introducere pe piață a înaintat un număr limitat de informații noi de la ultima evaluare a acestei probleme, respectiv rezultate dintr-un studiu clinic ulterior, o documentație de specialitate revizuită și din revizuirea bazei de date privind siguranța. Cifrele implicate sunt relativ mici, nu există un tipar corespunzător pentru un interval de timp mai mare în ceea ce privește decesele datorate insuficienței cardiace și există o anumită lipsă de încredere în ceea ce privește considerarea insuficienței cardiace drept o cauză de deces. Totuși nu se poate exclude asocierea cu bicalutamidă.

În timp ce tiparul efectelor adverse este un argument împotriva rolului nivelurilor crescute de estrogeni, se cunoaște că miocardul are receptori pentru hormonii androgeni și poate să fie afectat de suprimarea androgenică de lungă durată. Totuși, numărul cazurilor implicate este relativ scăzut și nu există o legătură temporală clară.

Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă prezentau la intrarea în studiu un complex de factori de risc, iar evaluarea realizată de către investigatori a cauzelor pentru decesele atribuite insuficienței cardiace a arătat că acestea nu au „nicio legătură”. În ceea ce privește decesele datorate insuficienței cardiace, se cunoaște că atribuirea unei cauze pentru deces nu este sigură, iar autopsia a fost realizată în puține cazuri.

Datorită numărului mic de subiecți relevanți nu se poate trage nicio concluzie în ceea ce privește contribuția tamoxifenului sau a radioterapiei la apariția efectelor cardiovasculare sau dacă administrarea de tamoxifen are efecte sinergice asupra eficacității. Totuși, nu se poate exclude definitiv contribuția evenimentelor tromboembolice la creșterea mortalității prin afecțiuni cardiovasculare.

Se menține necesitatea evaluării ulterioare a morbidității și mortalității cardiovasculare. Trebuie inițiat un nou studiu farmacoepidemiologic ca parte a planului acceptat de gestionare a riscurilor (PGR), un angajament post-avizare în vederea unei mai bune înțelegeri a riscului cardiovascular. Scopul studiului este estimarea incidenței insuficienței cardiace, a morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții cu cancer de prostată, comparativ cu populația generală. Mai mult, studiul va include subgrupuri de pacienți cu cancer de prostată pentru a-i implica pe cei tratați cu Casodex (bicalutamidă), pe cei tratați cu analogi de LHRH, pe cei cu orhidectomie și pe cei cu alte tratamente hormonale.

Cea de-a 4-a evaluare a informațiilor despre cancerul de prostată în stadiu precoce va fi prezentată atunci când va fi disponibilă.

În concluzie, informațiile despre insuficiența cardiacă rămân o problemă și sunt neconcludente, dar nu influențează semnificativ raportul beneficiu/risc la pacienții cu cancer de prostată avansat local. Totuși, aceste informații susțin poziția Comitetului de a restrânge indicațiile la pacienții selectați cu cancer de prostată avansat local cu risc mare de evoluție a bolii.

Identificarea acestor pacienți ar putea fi bazată pe nivelul de PSA, pe scorul Gleason și pe stadiul de boală. Din datele despre cancerul de prostată în stadiu precoce este greu de definit o populație țintă mult mai specifică, iar termenul general de „risc ridicat” permite mai mult diferențieri mari în practica locală și schimbări inevitabile în standardul de tratament, luând în considerare variabilele multiple ale fiecărui pacient în parte, ceea ce contribuie la riscul de progresie. Pacienții și medicii trebuie să decidă asupra tratamentului cel mai adecvat orientat individual, discutând aspectele legate de eficacitate și toleranță pentru toate tratamentele disponibile, toți factorii de risc pentru progresia bolii, luând în considerare stilul de viață al pacientului. În secțiunea 5.1 din rezumatul privind caracteristicile produsului care a fost modificat în consecință se arată că, pentru pacienții cu boală avansată local *“A reduction in risk of objective disease progression... was most evident in those at highest risk of disease progression”* [„Reducerea riscului de progresie a bolii... a fost cea mai evidentă la cei cu riscul cel mai ridicat de progresie a bolii”]. *„Therefore, clinicians may decide that the optimum medical strategy for a patient at low risk of disease progression, particularly in the adjuvant setting following radical prostatectomy, may be to defer hormonal therapy until signs that the disease is progressing.”* [„De aceea medicii pot decide că strategia optimă de tratament în cazul unui pacient cu risc scăzut de evoluție a bolii, în special pentru schemele de tratament adjuvant după prostatectomia radicală, ar putea fi amânarea tratamentului hormonal până la apariția semnelor de progresie a bolii”]. Secțiunea 5.1 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului include de asemenea un rezumat al rezultatelor eficacității din studiul privind tratamentul cancerului de prostată în stadiu precoce.

CRITERII DE MODIFICARE A REZUMATULUI PRIVIND CARACTERISTICILE PRODUSULUI

Întrucât

- Comitetul a luat în considerare sesizarea făcută în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin bicalutamidă 150 mg.
- Comitetul consideră că bicalutamidă 150 mg este eficientă în tratamentul cancerului de prostată avansat local; totuși, CHMP este de părere că indicațiile terapeutice trebuie restrânse la tratamentul pacienților cu risc ridicat de progresie a bolii.
- Având în vedere datele disponibile, CHMP a concluzionat că nu se poate exclude o posibilă asociere între utilizarea bicalutamidă 150 mg și insuficiența cardiacă și, de aceea, consideră că se menține necesitatea evaluării ulterioare a morbidității și mortalității cardiovasculare. În vederea clarificării acestei probleme, va fi realizat un studiu epidemiologic nou, ca parte a planului acceptat de gestionare a riscurilor.
- CHMP a concluzionat că raportul beneficiu/risc pentru produsele medicamentoase care conțin bicalutamidă 150 mg este favorabil pentru indicațiile restrânse acceptate.

În consecință, CHMP a recomandat menținerea autorizației de introducere pe piață pentru toate produsele medicamentoase și acordarea autorizației de introducere pe piață pentru toate solicitările menționate în anexa I a Avizului, în conformitate cu modificările secțiunilor respective ale rezumatului caracteristicile produsului, stabilite în Anexa III a Avizului.

ANEXA III

MODIFICARI ALE REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Notă: Prezenta anexă III (modificări la Rezumatul Caracteristicilor Produsului) este cea care a fost anexată la Decizia Comisiei cu privire la prezentul articol 31 pentru bicalutamidă 150 mg care conține produse medicamentoase.

Textul a fost valabil la acel moment.

După publicarea Deciziei Comisiei, autoritățile competente din statele membre vor actualiza anexa III, după caz. Prin urmare, anexa III poate să nu reprezinte în mod obligatoriu prezentul text.

MODIFICĂRI CARE VOR FI INCLUSE ÎN PUNCTELE RELEVANTE ALE REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI PENTRU MEDICAMENTELE CARE CONȚIN BICALUTAMIDĂ 150 MG

4.1 Indicații terapeutice

[.....]

[Nume inventat] 150 mg este indicat în monoterapie sau ca tratament adjuvant la prostatectomia radicală sau la radioterapie, la pacienții cu neoplasm de prostată local avansat și risc crescut de progresie a bolii.

[.....]

5.1 Proprietăți farmacodinamice

[.....]

O analiză combinată a 3 studii clinice placebo-controlate, dublu orb la 8113 pacienți a evaluat Casodex 150 mg (bicalutamida) ca tratament la pacienții cu cancer de prostată localizat (T1-T2, N0 sau NX, M0) sau local avansat (T3-T4, orice N, M0, T1-T2, N+, M0) fără metastaze. Casodex 150 mg a fost administrat ca terapie hormonală imediată sau ca adjuvant la prostatectomie radicală sau radioterapie.

După o perioadă de urmărire mediană de 7,4 ani, 27,4% și 30,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat Casodex și respectiv placebo au prezentat o progresie obiectivă a bolii.

O reducere a riscului de progresie a bolii a fost observată în majoritatea grupurilor de pacienți dar a fost mai evidentă la cei cu cel mai mare risc de progresie a bolii.

De aceea, clinicienii pot hotărî că strategia medicală optimă la pacienții cu risc scăzut de progresie a bolii, în special în cazul terapiei adjuvante după prostatectomie radicală, este amânarea terapiei hormonale până la apariția semnelor de progresie a bolii.

În general în intervalul median de urmărire de 7,4 ani nu s-au observat diferențe în ceea ce privește intervalul de supraviețuire generală, procentul de mortalitate fiind de 22,9% . (RR=0,99; ÎÎ95% 0,91 la 1,09). Totuși au fost observate anumite diferențe în analiza subgrupurilor.

Supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală la pacienții cu boală local avansată este prezentată în tabelele următoare:

Tabelul 1 Supraviețuirea fără progresia bolii la pacienții cu boală local avansată pe subgrupuri de tratament

Grupuri analizate	Evenimente(%) la pacienții tratați cu Casodex	Evenimente(%) la pacienții tratați cu placebo	Risc relativ (ÎÎ 95%)
Supraveghere fără alt tratament până la progresia bolii	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0.60 (0,49 to 0,73)
Radioterapie	66/161 (4,0)	86/144 (59,7)	0.56 (0,40 to 0,78)
Prostatectomie totală	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0.75 (0,61 to 0,91)

Tabelul 2 **Supraviețuire globală în boală local avansată pe subgrupuri de tratament**

Grupuri analizate	Decese (%) la pacienții tratați cu Casodex	Decese (%) la pacienții tratați cu placebo	Risc relativ de hazard (Î 95%)
Supraveghere fără alt tratament până la progresia bolii	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0.81 (0,66 to 1,01)
Radioterapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 to 0,95)
Prostatectomie totală	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1.09 (0,85 to 1,39)

La pacienții cu boală localizată care au fost tratați numai cu Casodex, nu s-au observat diferențe semnificative în supraviețuirea până la progresia bolii. La acești pacienți s-a observat chiar o tendință de scădere a supraviețuirii comparativ cu lotul placebo (RR=1,16; Î95% 0,99 to 1,37).

Luând în considerare aceste date, profilul risc – beneficiu al administrării Casodex nu este considerat favorabil la acest grup de pacienți.

[.....]

ANEXA IV

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, coordonate de statul membru de referință, se vor asigura că Deținătorii Autorizațiilor de Introducere pe piață vor îndeplini următoarele condiții:

- Trebuie inițiat(e) un nou (noi) studiu (studii) farmacoepidemiologic(e) în vederea unei mai bune înțelegeri a riscului cardiovascular. Scopul studiului trebuie să fie estimarea incidenței insuficienței cardiace, a morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții cu cancer de prostată, comparativ cu populația generală. Mai mult, studiul trebuie să includă subgrupuri de pacienți cu cancer de prostată pentru a-i implica pe cei tratați cu bicalutamid, pe cei tratați cu analogi de LHRH, pe cei cu orhidectomie și pe cei cu alte tratamente hormonale. Rezultatele trebuie raportate statului membru de referință și autorităților naționale competente în care este autorizat medicamentul bicalutamid 150 mg.
- Rezultatele celei de-a 4-a analize a informațiilor despre cancerul de prostată în stadiu precoce trebuie puse la dispoziția statului membru de referință și autorităților naționale competente acolo unde este autorizat medicamentul bicalutamid 150 mg.
- Pentru toți titularii autorizațiilor de Introducere pe piață, suplimentar acțiunilor obișnuite legate de farmacovigilență, identificarea și evidențierea riscurilor posibile în vederea îmbunătățirii monitorizării și urmăririi trebuie să includă:

Insuficiența cardiacă

Insuficiența hepatică

Boala pulmonară interstițială

Cancerul mamar

Rapoarte privind sarcina la partenerile pacienților care primesc bicalutamid