

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS REQUERENTES TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
AT - Áustria	Astra Zeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
AT - Áustria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutamid "Genericon"	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
AT - Áustria	Genericon Pharma Ges.m.b.H. Hafnerstraße 211 8054 Graz	Bicalutanorm "Genericon"	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
AT - Áustria	Ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer Gasse 3 1140 Wien	Bicalutamid-ratiopharm	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
BG - Bulgária	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
CS - República Checa	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
CS - República Checa	Ingers Industrial Solutions S.R.O. BRNO Jeneweinova 51a	Bicaluplex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
CY - Chipre	617 00 Brno AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
DA - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
EL - Grécia	Astrazeneca SA 4 Theotocopoulou & Astronauton 151 25 Marousi-Athens	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
EL - Grécia	Dermos Μετε -pharmaceutica 25 Paraschou str. Athens	Verodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
EL - Grécia	Alvia SA 18th klm Athens-Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicalut	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
EL - Grécia	Genepharm SA 18th klm Marathon Ave 153 44 Pallini Attiki	Bicamide / Genepharm	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
ET - Estónia	Astrazeneca UK Ltd. Stanhope Gate 15 London W1K 1LN United Kingdom	Casodex	150mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
FI - Finlândia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Lukasenomid	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid CT- Arzneimittel	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ratiopharm	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Bicalutamid Ribosepharm	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Avansor Pharma Oy Tekniikantie 14 02150 Espoo	Bicavan	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Synthon B V Microweg 22 6545 GN Nijmegen The Netherlands	Bikalutamidi Synthon	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Alternova Oy Ab Rajatorpantie 41 C 01640 Vantaa	Bicalutamid Alternova	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Peseri Trading Limited El Greco House	Alidex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
FI - Finlândia	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Peseri Trading Limited El Greco House	Bicadex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Orion Corporation Orionintie 1, PO Box 65 02101 Espoo	Bicalutamid Orion	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Peseri Trading Limited El Greco House	Bicalutamide Peseri	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Tad Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Strasse 5 27472 Cuxhaven, Germany	Bicatatad	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Peseri Trading Limited El Greco House	Biclad	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Duralutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Grelutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Henlutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
FI - Finlândia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Inatamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Konlutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Saputamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Skylutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	20097 Hamburg, Germany Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28	Timutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	20097 Hamburg, Germany Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301 1066 Nicosia, Cyprus	Lutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FR - França	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
HU - Hungria	Pharmaconsult Kft.: 1141 Budapest, Ráskay Lea u. 44. Hungary	Bilutamid	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
HU - Hungria	AstraZeneca Kft. Park u. 3 Törökbálint	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
IS - Islândia	H-2045 AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150mg	comprimido revestido por película	via oral
IT - Itália	Astrazeneca S.P.A. Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 - Basiglio (MI)	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
LT - Lituânia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA 110 rue E. Van Ophem B-1180 Bruxelles Belgium	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
LV - Letónia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
NO - Noruega	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen 0319 Oslo	Casodex	150mg	comprimido revestido por película	via oral
PL - Polónia	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	comprimido	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom			revestido por película	
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas - 2745-663 Barcarena	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Generis	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
PT - Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura - Edifício 4 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra	Bicalutamida Prostec	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
PT - Portugal	Farma-APS, Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua João de Deus, 19 Venda Nova 2700-487 Amadora	Bicalutamida Etsi	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
RO - Roménia	AstraZeneca UK Ltd, 600 Capability Green Luton, Bedfordshire, LU1 3LU, UK	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
SK - Eslováquia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Reino Unido	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
SL - Eslovénia	AstraZeneca UK Limited	Casodex	150 mg	comprimido	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	15 Stanhope Gate London, W1K 1LN United Kingdom			revestido por película	
SV - Suécia	AstraZeneca AB Västra Mälarehamnen 9 SE-151 85 Södertälje	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
UK - Reino Unido	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Casodex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
UK - Reino Unido	AstraZeneca UK Limited Horizon Place 600 Capability Green Luton, Bedfordshire LU1 3LU	Bicalutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

Requerentes

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerentes</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
AT - Áustria	Dr. Robert Heinz & Partner GmbH Kaiserstraße 84/9 1070 Wien	Bicaludex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
AT - Áustria	Dermapharm GmbH Türkenstraße 25/12 1090 Wien	Bicalutamid "Dermapharm"	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
CS - República Checa	Super Vision S.R.O. Praha Krohova 60 160 00 Praha 6	Calumid	150mg	comprimido revestido por película	via oral
CS - República Checa	Genthon BV Microweg 22 Nijmegen 6545 The Netherlands	Bicalutamidum Genthon	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
DA - Dinamarca	Jacobsen Pharma A/S Vemmingbund Strandvej 111 6310 Broager	Beluclas	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
DA - Dinamarca	Jacobsen Pharma A/S Vemmingbund Strandvej 111 6310 Broager	Crilame	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
DA - Dinamarca	Jacobsen Pharma A/S Vemmingbund Strandvej 111 6310 Broager	Helmalut	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerentes</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
DA - Dinamarca	Jacobsen Pharma A/S Vemmingbund Strandvej 111 6310 Broager	Pecamid	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
DE - Alemanha	Hexal AG Industriestr. 25 D-83607 Holzkirchen	Bicalutamid Hexal	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
DE - Alemanha	mibe GmbH Arzneimittel Münchener Str. 15 D-06796 Brehna	Bicalutamid mibe	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
EL - Grécia	Pharmanel Pharmaceutical AE Marathonos 106 Gerakas 15344	Bicatin	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
EL - Grécia	Demo Abee 21st Km National Road Athens-Lamia 14565	Zarmol	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
ET - Estónia	Billev Pharma ApS Elmegardsvej 1A, Torslev DK-3630 Jaegerspris Denmark	Calumid	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Peseri Trading Limited El Greco House 20 Queen Frederiks Street, Office 301, 1066 Nicosia, Cyprus	Bicalutamide Relon Chem	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FI - Finlândia	Copyfarm A/S Energivej 15 5260 Odense S, Denmark	Bicalutamid Copyfarm	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerentes</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
FI - Finlândia	Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstr. 28 20097 Hamburg, Germany	Krislutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FR - França	Wyvern Medical Sterling House - 3A New Street, Ledbury, HR8 2DX Herefordshire United Kingdom	Bicalutamide Wyvern Medical	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FR - França	Delbert 56, Quai A. Le gallo 92100 Boulogne Billancourt	Bicadel	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FR - França	BioOrganics PO Box 7071 6503 GN Nijmegen The Netherlands	Bicalutamide BioOrganics	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
FR - França	Sandoz S.A.S 49, ave. Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret	Bicalutamide G GAM	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
HU - Hungria	Medico Uno Pharma Kft. 2051 Biatorbágy Viadukt utca 12. Hungary	Bicalutamide-MedicoUno	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
HU - Hungria	Richter Gedeon Rt. Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapest	Calumid	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
PL - Polónia	Diammed GmbH Kaiser-Wilhelm-Ring 4-6 D-48145 Munster, Germany	Calumid	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Requerentes</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
SK - Eslováquia	Vale Pharmaceuticals Limited Tipperary, Jervis House, Parnell St., Clonmel, Co. Ireland	Calumid	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
SK - Eslováquia	Archie Samuel s.r.o. Nivky 33 Brno, 628 00 Czech Republic	Bicaluplex	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
UK - Reino Unido	Tenlec Pharma Limited Broadlands, Amberstone, Hailsham, East Sussex, BN27 1PQ	Bicasel	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
UK - Reino Unido	Tenlec Pharma Limited, Broadlands, Amberstone, Hailsham, East Sussex, BN27 1PQ	Bicamale	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
UK - Reino Unido	MPX International Limited 127 Shirland Road, London, W9 2EP	Bicalutamide	150 mg	comprimido revestido por película	via oral
UK - Reino Unido	Kiron Pharmaceutica BV Groesbeekseweg 11 Nijmegen, 6524 CK The Netherlands	Bicalutamide Kiron	150 mg	comprimido revestido por película	via oral

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS
CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MEDICAMENTOS CONTENDO 150 mg DE BICALUTAMIDA (ver Anexo I)

Fundamento

A bicalutamida é um antiandrogénio oral utilizado no tratamento do carcinoma da próstata. A bicalutamida, na dose de 150 mg, foi autorizada para comercialização na UE após terem sido aprovados pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) por procedimento nacional e por procedimento de reconhecimento mútuo. As suas indicações autorizadas incluem o tratamento de doentes com carcinoma da próstata localmente avançado, como terapêutica imediata, em monoterapia ou como adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia. A designação de carcinoma da próstata localmente avançado refere-se a grandes tumores ou a tumores com envolvimento dos nódulos linfáticos, mas sem envolvimento de outros órgãos.

Em 2004, foram divulgadas 2 publicações onde era descrita uma segunda análise previamente programada do estudo sobre o efeito do Casodex (bicalutamida) no carcinoma da próstata em fase inicial (*Casodex Early Prostate Cancer (EPC) study programme*).

Os mesmos dados foram considerados pelo Reino Unido, o Estado-Membro de Referência (EMR) para o Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM), em 2003. Nessa altura, o EMR concluiu que o Casodex (bicalutamida) na dose de 150 mg não deveria ser utilizado para o tratamento do carcinoma da próstata “localizado”, no entanto, concluiu que a análise benefício/risco se mantinha positiva para os doentes seleccionados com carcinoma da próstata “localmente avançado”, como terapêutica imediata ou como adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia. A secção 5.1 do RCM foi alterada de modo a incluir a informação de que a estratégia médica ideal para um doente com baixo risco de progressão da doença, em particular na utilização como tratamento adjuvante após uma prostatectomia radical, poderá ser a de adiar a terapia hormonal até que apareçam sinais de progressão da doença.

Após a apreciação destes dados e devido às suas preocupações sobre a análise benefício/risco da bicalutamida na dose de 150 mg no tratamento do carcinoma da próstata localmente avançado, a entidade reguladora da Bélgica suspendeu a AIM nacional para o Casodex (bicalutamida), na dose de 150 mg, em Agosto de 2005.

Tendo em conta as preocupações relativas à segurança e à eficácia da bicalutamida na dose de 150 mg, a Autoridade Nacional competente da Bélgica considerou que era necessário efectuar uma nova avaliação benefício/risco, no interesse da saúde pública. Por isso, a Bélgica remeteu a questão à consideração do CHMP a 27 de Julho de 2006, com base no Artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, na redacção actual.

As 4 questões levantadas na arbitragem são relativos à análise do estudo EPC (*Casodex Early Prostate Cancer (EPC) study programme*):

- a ausência de um benefício na sobrevivência global por oposição aos efeitos adversos no “carcinoma da próstata localmente avançado”;
- as preocupações de ordem estatística relativas à multiplicidade;
- o nível comparativo dos cuidados prestados aos doentes do grupo placebo nos estudos relevantes;
- o número de mortes por insuficiência cardíaca.

Com base nas questões levantadas, foram colocadas as seguintes questões aos Requerentes/Titulares das AIM, como parte da lista consolidada de questões do CHMP, em cuja resposta o CHMP se baseou para efectuar uma nova avaliação da relação benefício/risco:

- 1/ Como é que a empresa justifica a indicação da bicalutamida na dose de 150 mg para o tratamento do carcinoma da próstata localmente avançado tendo conhecimento da ausência de dados estatisticamente significativos sobre a sobrevivência global e dos importantes efeitos secundários?
- 2/ Como é que a empresa justifica a ausência de ajuste nos testes de multiplicidade na análise dos resultados do estudo EPC?

- 3/ Como é que a empresa justifica que o grupo placebo do estudo não tenha recebido um tratamento adequado de acordo com os cuidados padrão prestados actualmente e porque é que este facto não foi tido em consideração na análise dos resultados do estudo EPC?
- 4/ Como é que a empresa pode excluir qualquer possível contributo da bicalutamida na dose de 150 mg para o aumento da mortalidade devida a insuficiência cardíaca no grupo do Casodex do estudo EPC?

O âmbito da arbitragem foram os pedidos de Autorização de Introdução no Mercado pendentes e as Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos que contenham bicalutamida 150 mg. Adicionalmente, a arbitragem apenas abrangeu a indicação no carcinoma da próstata localmente avançado com base no programa EPC (*Early Prostate Cancer*) e directamente o texto relacionado nas secções 4.1 e 5.1 do RCM.

Outros aspectos do RCM e a outra indicação da bicalutamida 150 mg, a qual está autorizada nalguns estados membros EU, não fizeram parte do presente procedimento de arbitragem.

Considerações sobre a análise benefício/risco

Devido às alterações que ocorreram ao longo do tempo na prática clínica, baseadas ou não em evidência, é difícil estudar o carcinoma da próstata em geral e, em particular, quando a doença se encontra numa fase inicial. O exames de despistagem da doença, a intervenção precoce com intuito curativo, o aumento (ou a velocidade de aumento) do antigénio específico da próstata (PSA) utilizado como biomarcador precoce para avaliar a necessidade de terapêutica adicional, tornam os estudos muito exigentes, especialmente os estudos de longa duração, com parâmetros de avaliação final "puros", como a morte. Quando o programa EPC foi iniciado, há mais de 8 anos, o seu objectivo era documentar o benefício da terapêutica com bicalutamida, em monoterapia ou como terapêutica adjuvante à cirurgia ou à radioterapia, por oposição a um placebo, nas fases iniciais da doença.

Sabe-se que, de um modo geral, não existe qualquer benefício estatisticamente significativo relativo à sobrevivência no carcinoma da próstata localmente avançado. No entanto, o estudo revelou resultados positivos no parâmetro de avaliação final primário de sobrevivência sem progressão da doença, tanto globalmente, como nos subgrupos do carcinoma localmente avançado.

No que se refere à autorização inicial do medicamento na indicação para o tratamento do carcinoma da próstata em fase inicial, os dados sobre a sobrevivência global eram demasiado prematuros para permitir uma análise; no entanto, faz sentido analisar subsequentemente este parâmetro de avaliação final nos mesmos subgrupos e verifica-se que existe uma tendência favorável relativamente à sobrevivência global dos doentes com doença localmente avançada que recebem Casodex (bicalutamida) em monoterapia e para os doentes que também recebem radioterapia.

No que respeita à questão levantada acerca da multiplicidade, considera-se apropriado observar os subgrupos de um ponto de vista estatístico, uma vez que esta divisão ajudou a restringir a indicação da bicalutamida na dose de 150 mg aos doentes com uma relação benefício/risco superior. Estes também não são subgrupos arbitrários, mas derivam implicitamente da indicação proposta, correspondendo à forma como o carcinoma da próstata é classificado, tratado e estudado, e os resultados coincidem com aquilo que se poderia esperar. Parece intuitivo que, para os doentes com um bom prognóstico que receberam igualmente tratamento com intuito curativo, a adição de bicalutamida possa conferir um menor benefício do que para os outros doentes. Além disso, a vantagem em termos de sobrevivência observada nos doentes com a doença localmente avançada, que recebem tratamento por radioterapia, parece ser consistente com aquilo que foi observado em estudos efectuados previamente e é plausível considerar um efeito sinérgico da radioterapia e da bicalutamida. É difícil obter dados acerca da sobrevivência global para os doentes com carcinoma na próstata em fase inicial, devido ao curso insidioso da doença. Por estas razões, o CHMP considera que os resultados relativos à sobrevivência sem progressão da doença são importantes e podem ser considerados por si. A progressão da doença pode estar associada a problemas tais como metástases ósseas dolorosas, compressão da espinal-medula, fracturas patológicas e obstrução urinária. Os resultados do estudo da sobrevivência sem progressão são novamente apresentados na tabela abaixo:

Sobrevivência sem progressão do carcinoma da próstata localmente avançado, por subgrupo de terapêutica

<i>População em análise</i>	<i>Eventos (%) nos doentes do grupo do Casodex</i>	<i>Eventos (%) nos doentes do grupo placebo</i>	<i>Razão de probabilidades (Hazard ratio) (Intervalo de confiança de 95%)</i>
<i>Espera vigilante</i>	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 a 0,73)
<i>Radioterapia</i>	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 a 0,78)
<i>Prostatectomia radical</i>	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 a 0,91)

Em particular, existe uma melhoria estatística e clinicamente significativa na sobrevivência sem progressão da doença nos doentes com carcinoma da próstata localmente avançado que receberam Casodex (bicalutamida), comparativamente aos que receberam placebo (58% contra 69% de doentes cuja doença progrediu entre os que não receberam cirurgia nem radioterapia adjuvante).

O benefício varia geralmente em função da progressão do risco e é maior nos doentes com doença localmente avançada; o benefício é reduzido após a cirurgia ou nos casos em que é provável que a radioterapia seja curativa.

Relativamente à adequação do tratamento no grupo placebo nos estudos EPC, dado que no início destes estudos não existia um consenso geral sobre os cuidados a prestar aos doentes com carcinoma na próstata localmente avançado (o que continua a ser o caso), o desenho empírico dos estudos que compararam o Casodex (bicalutamida na dose de 150 mg) ou placebo, quando administrados juntamente com os “cuidados normalmente prestados”, é considerado razoável. Nenhum dos estudos EPC determinava que o tratamento não deveria ser iniciado nos doentes do grupo placebo até que se observasse uma progressão clínica da doença. Os níveis medianos de PSA no início da terapêutica activa para cada subgrupo estão acima dos limiares das orientações actuais da Associação Europeia de Urologia (EAU).

Obviamente, estes resultados devem ser ponderados juntamente com as questões de tolerabilidade bem conhecidas para o Casodex (bicalutamida). Destas destacam-se a ginecomastia e a dor mamária (principalmente no primeiro ano de tratamento) que podem ser controladas em muitos doentes. Nos ensaios clínicos efectuados estes efeitos foram graves em cerca de 5% dos doentes. A ginecomastia pode não regredir espontaneamente após o abandono da terapêutica, em particular, após um tratamento prolongado. As directivas da EAU sugerem a utilização profiláctica de radiação na zona do peito, de tamoxifeno ou de inibidores da aromatase para o controlo destes sintomas, apesar de estes produtos não estarem autorizados para esta utilização.

As análises adicionais solicitadas aos dados dos estudos EPC confirmam que existe um risco acrescido de mortes atribuídas a insuficiência cardíaca durante os primeiros anos (sem, no entanto, existir um risco globalmente superior para o sistema cardiovascular), um aumento do risco de sintomas urogenitais (incluindo ginecomastia e dor mamária), principalmente durante o primeiro ano de toma e indicam a ausência de um efeito adverso no que se refere aos eventos tromboembólicos durante o acompanhamento (estes dados são fundamentados por um padrão de eventos que não coincidem com os efeitos hormonais). Não houve indícios de aumento da mortalidade total.

No que se refere à mortalidade por insuficiência cardíaca, os titulares das AIM submeteram um número limitado de dados novos desde que esta questão foi avaliada pela última vez, tendo apresentado nomeadamente resultados de mais um ensaio clínico, uma revisão actualizada da literatura e uma revisão actualizada da sua base de dados de segurança. Os números de doentes envolvidos são relativamente pequenos, não existe um padrão consistente de mortes por insuficiência cardíaca a longo prazo e verifica-se uma falta de fiabilidade na escolha desta causa como sendo a causa da morte. No entanto, não pode ser excluída a hipótese de uma relação com a bicalutamida.

Embora o padrão de efeitos adversos seja um argumento contra um papel dos níveis aumentados de estrogénios, sabe-se que o miocárdio tem receptores androgénicos e pode ser afectado a longo prazo pela privação androgénica. No entanto, o número de casos envolvidos é relativamente pequeno e não existe nenhuma relação temporal clara. A maioria dos doentes com insuficiência cardíaca apresentava factores de confundimento no início do estudo e a avaliação da causalidade efectuada pelos investigadores para todas as mortes atribuídas à insuficiência cardíaca foi de “não relacionada”. Relativamente às mortes por insuficiência

cardíaca, sabe-se que a atribuição da causa da morte não é fiável e foram efectuados muito poucos exames *post-mortem*.

Devido ao número reduzido de participantes relevantes nos estudos, não se conseguiram tirar conclusões relativamente à contribuição do tamoxifeno ou da radioterapia para os efeitos cardiovasculares, ou sobre se a exposição ao tamoxifeno tinha um efeito sinérgico na eficácia. No entanto, não é possível “excluir” completamente os eventos tromboembólicos como uma explicação para o aumento da mortalidade cardiovascular.

A necessidade de mais estudos sobre a morbilidade e mortalidade cardiovasculares mantém-se. Será efectuado um novo estudo farmacoepidemiológico, como parte de um novo Plano de Gestão do Risco acordado, que é um compromisso tomado após a emissão do parecer, no sentido de tentar perceber melhor o risco cardiovascular. O objectivo deste estudo é calcular a incidência da insuficiência cardíaca, da morbilidade e da mortalidade cardiovasculares em doentes com carcinoma da próstata, comparativamente à população geral. Além disso, o estudo incluirá subgrupos de doentes com carcinoma da próstata: a receber tratamento com Casodex (bicalutamida), a receber tratamento com análogos da LHRH, sujeitos a orquiectomia ou a receber tratamento com outras terapêuticas hormonais.

Os dados da quarta análise efectuada aos dados dos estudos EPC serão igualmente fornecidos quando estiverem disponíveis.

Como conclusão, os dados acerca da insuficiência cardíaca permanecem uma preocupação e não são conclusivos, mas não alteram significativamente a relação benefício/risco nos doentes com carcinoma da próstata localmente avançado. No entanto, estes dados apoiam efectivamente a posição do Comité que sustenta que a indicação deve ser limitada a doentes seleccionados com carcinoma da próstata localmente avançado, com um risco superior de progressão da doença.

A forma como se identificam estes doentes pode ser baseada em critérios, tais como os níveis de PSA, a pontuação de Gleason e o estágio da doença. É difícil definir uma população alvo mais específica a partir dos dados do estudo EPC, e o termo geral “risco elevado” enquadra melhor as grandes diferenças na prática clínica a nível local e as inevitáveis variações nos padrões dos cuidados prestados e tem em conta as muitas variáveis nos doentes a nível individual que podem contribuir para o risco de progressão da doença. Os doentes e os médicos devem decidir acerca do tratamento mais apropriado numa perspectiva individual, discutindo os aspectos relacionados com a eficácia e a tolerabilidade de todos os tratamentos disponíveis, todos os factores de risco conhecidos para a progressão da doença e ter em consideração o estilo de vida do doente. Na secção 5.1 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) é referido que, para os doentes com carcinoma da próstata localmente avançado “foi mais evidente uma redução no risco de uma progressão objectiva da doença ... nos doentes que apresentavam um risco superior de progressão da doença. Por isso, os médicos podem decidir que a estratégia clínica ideal para um doente com baixo risco de progressão da doença, em particular como tratamento adjuvante após uma prostatectomia radical, pode ser a de adiar a terapêutica hormonal até que apareçam sinais que indiquem a progressão da doença.”

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

O CHMP

- Tendo considerado a arbitragem efectuada sob o Artigo 31º da Directiva 2001/83/CE, na redacção actual, para os medicamentos contendo 150 mg de bicalutamida.
- Tendo considerado que a bicalutamida na dose de 150 mg é eficaz para o tratamento do carcinoma da próstata localmente avançado; tendo, no entanto, considerado que a indicação terapêutica deveria ser restringida ao tratamento de doentes com elevado risco de progressão da doença.
- Tendo concluído, com base nos dados disponíveis, que não pode ser excluída uma possível relação entre a utilização da bicalutamida na dose de 150 mg e a insuficiência cardíaca e tendo,

por isso, considerado que se mantém a necessidade de efectuar mais estudos sobre a morbilidade e a mortalidade cardiovasculares. Para fazer face a esta preocupação, será efectuado um novo estudo epidemiológico, como parte de um Plano de Gestão do Risco acordado.

- Tendo concluído que a relação benefício/risco dos medicamentos contendo 150 mg de bicalutamida é favorável para a indicação restrita acordada,

recomendou que fossem mantidas as Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos e que fossem concedidas todas as Autorizações de Introdução no Mercado solicitadas referidas no Anexo I do parecer, de acordo com as alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento apresentado no Anexo III do parecer.

ANEXO III

ALTERAÇÕES NO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

ALTERAÇÕES A INCLUIR NAS SECÇÕES RELEVANTES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO DOS MEDICAMENTOS QUE CONTENHAM BICALUTAMIDA 150 MG

4.1 Indicações terapêuticas

[.....]

[Nome de fantasia] 150 mg é indicado quer em monoterapia quer como adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia em doentes com cancro da próstata localmente avançado com maior risco de progressão da doença (ver secção 5.1).

[.....]

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

[.....]

CASODEX (bicalutamida) 150 mg foi estudado como tratamento para doentes com cancro da próstata localizado (T1-T2, N0 ou NX, M0) ou localmente avançado (T3-T4, qualquer N, M0; T1-T2, N+, M0) não metastático numa análise combinada de 3 estudos com dupla ocultação, controlados com placebo, englobando 8113 doentes, em que CASODEX foi administrado como terapêutica hormonal imediata ou como adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical ou radioterapia (radiação externa primária). Após um período mediano de acompanhamento de 7,4 anos, 27,4% e 30,7% de todos os doentes tratados com CASODEX e placebo, respectivamente, registaram progressão objectiva da doença.

Observou-se uma redução do risco de progressão objectiva da doença na maioria dos grupos de doentes, embora tenha sido mais evidente nos doentes com maior risco de progressão da doença.

Assim, o médico poderá decidir que a estratégia clínica óptima para um doente com menor risco de progressão da doença, particularmente na terapêutica adjuvante ao tratamento por prostatectomia radical, consiste em adiar a terapêutica hormonal até que surjam sinais indicativos de progressão da doença.

Não se observou uma diferença na sobrevida global após um período mediano de acompanhamento de 7,4 anos, com uma mortalidade de 22,9% (HR=0,99; IC a 95%, 0,91 a 1,09). No entanto, na análise exploratória de subgrupos foram aparentes algumas tendências.

Os dados relativos à sobrevida livre de doença e à sobrevida global para os doentes com doença localmente avançada estão resumidos nas tabelas seguintes:

Tabela 1 **Sobrevida livre de progressão na doença localmente avançada por sub-grupo de tratamento**

População em análise	Ocorrências (%) nos doentes do grupo do CASODEX	Ocorrências (%) nos doentes do grupo do placebo	Razão de causalidade (IC 95%)
Espera vigilante	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 a 0,73)
Radioterapia	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 a 0,78)
Prostatectomia radical	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 a 0,91)

Tabela 2 **Sobrevida global na doença localmente avançada por sub-grupo de tratamento**

População em análise	Mortes (%) nos doentes do grupo do placebo	Mortes (%) nos doentes do grupo do placebo	Razão de causalidade (IC 95%)
Espera vigilante	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 a 1,01)
Radioterapia	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 a 0,95)
Prostatectomia radical	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 a 1,39)

Nos doentes com doença localizada que receberam CASODEX em monoterapia, não houve uma diferença significativa da sobrevida livre de doença. Nestes doentes registou-se uma tendência para uma diminuição da sobrevida em comparação com os doentes do grupo do placebo (HR=1,16; IC a 95%, 0,99 a 1,37). Desta forma, o perfil de benefício-risco de CASODEX não é considerado favorável neste grupo de doentes.

[.....]

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência (RMS), deverão assegurar que os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado preencham as seguintes condições:

- Deve ser efectuado um novo estudo(s) epidemiológico, de modo a compreender melhor o risco cardiovascular. O objectivo do estudo deve ser o de calcular a incidência de insuficiência cardíaca, de morbilidade e de mortalidade cardiovasculares em doentes com carcinoma da próstata comparativamente à população em geral. Além disso, o estudo deve incluir subgrupos de doentes com carcinoma da próstata, de modo a incluir os doentes que recebem tratamento com bicalutamida, os que recebem tratamento com análogos da LHRH, os que foram sujeitos a orquiectomia e os que recebem tratamentos com outras terapêuticas hormonais. Os resultados devem ser comunicados ao EMR e às Autoridades Nacionais Competentes onde a bicalutamida, na dose de 150 mg, está autorizada.
- Os resultados da quarta análise aos dados do estudo EPC devem ser fornecidos ao EMR e às Autoridades Nacionais Competentes onde a bicalutamida, na dose de 150 mg, está autorizada.
- Para todos os titulares de AIM, além das suas actividades de farmacovigilância de rotina, os riscos identificados e potenciais, que devem ser sujeitos a uma maior vigilância e acompanhamento, devem incluir:

Insuficiência cardíaca

Insuficiência hepática

Doença pulmonar intersticial

Cancro da mama

Notificações relativas à gravidez das parceiras dos doentes que tomam bicalutamida