

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба при спазване на условията и подробно обяснение на научните основания за разликите от препоръката на PRAC

Научни заключения и подробно обяснение на научните основания за разликите от препоръката на PRAC

CMDh разглежда препоръката на PRAC по-долу по отношение на лекарствените продукти, съдържащи тестостерон:

1 - Препоръка на PRAC

Цялостно обобщение на PRAC за научната оценка

Тестостеронът е андрогенен хормон, който се секретира от Лайдиговите клетки в тестисите. Този хормон е от съществено значение за развитието на мъжките репродуктивни тъкани, а именно тестисите и простатата, и за стимулиране формирането на вторични полови белези, напр. повишена мускулна маса, костна маса и растежа на космената покривка на тялото (*Dollery et al., 1991*¹).

Хипогонадизмът при мъжете се среща под формата на вроден или придобит синдром, при който тестисите не произвеждат физиологичните нива на тестостерон и сперматозоиди поради нарушение на хипоталамо-хипофизо-тестикуларната ос (ХХТ).

Хипогонадизмът се класифицира на първична тестикуларна недостатъчност, дължаща се на проблем в тестисите, и вторична тестикуларна недостатъчност, дължаща се на проблем в хипоталамуса или хипофизната жлеза. Клиничните симптоми зависят от възрастта, на която започва андрогенният дефицит. Ако хипогонадизмът се развива преди пубертета, например като част от генетично заболяване, мъжете ще имат евнухоидни пропорции, забавено развитие на вторичните полови белези и писклив глас. Симптомите са по-слабо изразени, ако хипогонадизмът се развива след пубертета и се характеризират с напр. намалена сексуална функция, безплодие, намалена енергия, депресивно настроение, лека анемия, намалена мускулна маса и сила, увеличаване на мазнините в тялото и ИТМ (Насоки на дружеството по ендокринология).

Основната цел на тестостероновата терапия (ТТ) е достигане на нормалните физиологични нива на тестостерон за облекчаване на симптомите на хипогонадизъм като намалена сексуална функция, безплодие, намалена енергия, депресивно настроение, лека анемия, намалена мускулна маса и сила, повишени телесни мазнини и индекс на телесна маса (ИТМ) и психическо увреждане. Все още няма терапевтични алтернативи на тестостерона за мъжки хипогонадизъм (*Buvat et al., 2013*²).

Тестостеронът, както и други андрогени и анаболни стероиди, трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, бъбречно или чернодробно увреждане, епилепсия, мигрена, захарен диабет или други заболявания, които могат да бъдат влошени от вероятно задържане на течности или отоци.

Изразена е загриженост по отношение на потенциално повишения риск от сърдечно-съдови събития, а именно инфаркт на миокарда при мъже, лекувани с тестостерон, с предшестващи сърдечни заболявания (*Finkle et al., 2014*³; *Vigen et al., 2013*⁴ и *Xu et al., 2013*⁵). Поради това е

¹ Dollery C, Boobis AR, Burley D, Davies DM, Davies DS, Harrison PI, Orme ML, Park BK, Goldberg LI eds. Therapeutic drugs. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991; T20-1

² Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone Deficiency in Men: Systematic Review and Standard Operating Procedures for Diagnosis and Treatment. J Sex Med 2013;10:245–284.

³ Finkle et al. "Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men." PLoS One. 2014.

започнато сезиране по член 31 на Директива 2001/83/ЕО за преразглеждане на съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи тестостерон.

В прегледа, извършен от PRAC, са включени всички лекарствени продукти, съдържащи тестостерон, одобрени в Европейския съюз. На всички е издадено разрешение за употреба по национални процедури и продуктите се предлагат под различни лекарствени форми: разтвор за интрамускулно инжектиране, орални капсули, гел за кожа, разтвор за кожа и трансдермален пластир.

PRAC разглежда всички налични данни от клинични изпитвания, обсервационни проучвания, мета-анализи, данни след пускането на пазара и допълнителни публикувани данни за сърдечно-съдови рискове, свързани с тестостероновата терапия.

PRAC потвърди, че някои проучвания показват повишен риск от сърдечно-съдови събития при мъже, лекувани с тестостерон. PRAC отбеляза, че констатациите от няколко други обсервационни проучвания, клинични изпитвания и мета-анализ на рандомизирани клинични изпитвания не предоставят доказателства за връзка между тестостерона и сърдечно-съдовите събития. Например, наскоро публикувани проучвания (*Baillargeon et al., 2014*⁶; *Corona et al., 2014*⁷; *Tan et al., 2014*⁸; *Hildreth et al., 2013*⁹), чиято цел е проучване на риска от сърдечно-съдови събития с ТТ, не съобщават за увеличение на този риск. Освен това проучването RHYME, обсервационно регистрационно проучване, проведено в шест европейски страни, оценяващо връзката между ТТ (за две години) и резултата по отношение на здравето на простатата при мъже с хипогонадизъм, също така разглежда въздействията върху здравето като вторични крайни точки. Резултатите показват, че процентът на мъжете с рак на простатата и сърдечно-съдови събития е в рамките на очаквания диапазон, като няма доказателства за повишен риск при лекуваните спрямо нелекуваните пациенти.

Проучванията и техните ограничения са разгледани заедно с цялостните налични до този момент доказателства.

Като цяло PRAC заключава, че констатациите в литературата не показват постоянно повишен риск от сърдечно-съдови събития и не потвърждават сигнала за повишен риск от сърдечно-съдови събития, свързани с тестостероновата терапия. Поради това, като се вземат предвид всички данни, е достигнато до заключението, че сигналът за повишен сърдечно-съдов риск, свързан с употребата на тестостерон остава слаб и неубедителен. Очаква се, че притежателите на разрешение за употреба ще продължат да наблюдават сърдечно-съдовите събития и че констатациите на текущите проучвания ще бъдат отразени в периодичните доклади за безопасност (ПДБ), когато са на разположение. Комитетът признава ограничената налична информация за тестостероновата терапия относно свързания с възрастта хипогонадизъм, а също и липсата на референтни стойности. Ще бъдат необходими допълнителни проучвания за предоставянето на релевантни данни за безопасността и ефикасността при тази популация пациенти.

⁴ Vigen et al. "Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels." JAMA. 2013 Nov 6;310(17):1829-36.

⁵ Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Med. 2013;11:108.

⁶ Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, Lin Y-I, Goodwin JS. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. Ann Pharmacother 2014; 48(9):1138-1144.

⁷ Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori A, Mannucci E, Maggi M. Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and metaanalysis. Exp Opin Drug Safety 2014 (Posted online on August 19, 2014. (doi:10.1517/14740338.2014.950653)

⁸ Tan R, Cook KR, Reilly WG. Testosterone therapy is not associated with higher risk of myocardial infarction or stroke: The low T experience. Abstract Book of the 2014 Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), pg 238, abstract # 1353; available at: <https://www.aace.com/files/late-breaking-abstracts-2014.pdf>

⁹ Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, Vande Griend J, Meacham RB, Nakamura T, Wolfe P, Kohrt WM, Ruscini JM, Kittelson J, Cress ME, Ballard R, Schwartz RS. Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(5): 1891-1900.

Известно е, че при пациенти, страдащи от тежка сърдечна, чернодробна или бъбречна недостатъчност или исхемична болест на сърцето, лечението с тестостерон може да причини сериозни усложнения, характеризиращи се с оток със или без конгестивна сърдечна недостатъчност. В такъв случай лечението трябва да се прекрати незабавно. PRAC потвърди също, че тестостеронът може да има както пряко, така и косвено въздействие върху сърдечно-съдовата система: ниският тестостерон увеличава риска от метаболитен синдром, което потенциално може да увеличи риска от нежелани сърдечно-съдови събития. От друга страна, тестостеронът стимулира пролиферацията на еритроцитите, което теоретично може да увеличи риска от развитие на тромбоемболични събития. Отчитайки познанието към днешна дата, PRAC препоръча притежателите на разрешение за употреба да извършат допълнително проучване на вероятния механизъм на връзката между сърдечно-съдови/венoзни тромбоемболични събития и нивото на тестостерона и да съобщят за това в следващия ПДБ.

Тестостеронът трябва да се използва с повишено внимание при мъже с хипертония и нивата на тестостерона трябва да бъдат наблюдавани както в началото, така и на редовни интервали по време на лечението, за да се гарантира адекватността на приложената доза. В допълнение, има достатъчно данни за безопасността и ефикасността на приложението на тестостерон при пациенти на възраст над 65 години. От притежателите на разрешение за употреба се изисква да проучат и докладват в следващия ПДБ приложението на продуктите в тази група пациенти и да се помисли дали характерът на нежеланите реакции е сравним с другите възрастови групи.

Крайният срок за събиране на данни (DLP) за следващия ПДБ по отношение на всички лекарствени продукти, съдържащи тестостерон, ще бъде 31 декември 2015 г.

Въз основа на всичко по-горе дискутирано PRAC счита за основателно в информацията за продукта на всички лекарствени продукти, съдържащи тестостерон, одобрени от Европейския съюз, предписването на тестостерон за хипогонадизъм да се основава на потвърждение както на клиничните признаци, така и на биохимични тестове. Информация за сърдечно-съдовата безопасност и добре документираните нежелани лекарствени реакции, засягащи кръвоносната система, които може да допринесат за сърдечно-съдовия риск, трябва да бъде включена в информацията за продукта. Също така в точката за предупреждения на информацията за продукта на всички лекарствени продукти, съдържащи тестостерон, ще бъде отразено и това че има ограничени данни относно пациентите в старческа възраст над 65 години.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствените продукти, съдържащи тестостерон.
- Комитетът разглежда проучванията, които засилват опасенията за повишен риск от сърдечно-съдови събития, свързани с тестостероновата терапия, и наличните данни, предоставени от клинични изпитвания, обсервационни проучвания, мета-анализи, данни след пускането на пазара и допълнителни публикувани данни.
- Комитетът отбелязва, че наличните данни не показват постоянно повишен риск от сърдечно-съдови събития по време на тестостероновата терапия.

- PRAC отбеляза, че някои от проучванията имат методологически ограничения. Някои проучвания показват повишен риск, а други не предполагат съществуването на риск и следователно не са потвърдили сигнала.
- PRAC заключи, че въз основа на наличните към момента цялостни данни, предложеният риск за сърдечно-съдови събития, свързани с тестостероновата терапия, остава слаб сигнал. PRAC отбеляза, че ще постъпят данни от други проучвания.
- Комитетът потвърди ограничената налична информация за тестостероновата терапия за свързания с възрастта хипогонадизъм, а също и липсата на референтни стойности. Ще бъдат необходими допълнителни проучвания за предоставянето на релевантни данни за безопасността и ефикасността при тази популация пациенти.
- Комитетът се съгласи, че е оправдано в информацията за продукта на всички лекарствени продукти, съдържащи тестостерон, да се отрази настоящото познание относно рисковете от сърдечно-съдови заболявания, свързани с тестостероновата терапия, и препоръча промени в точка 4.1 (Терапевтични показания), в точка 4.4 (Предупреждения и предпазни мерки при употреба) и 4.8 (Нежелани реакции) на кратката характеристика на продукта.
- PRAC заключи също, че е налице необходимост всички ПРУ да следят отблизо сърдечно-съдовия риск и в следващия ПДБ да се обсъдят констатациите, включително събития на венозна тромбоемболия и възможен механизъм (възможни механизми) и модел на приложение, както и нежелани събития при пациенти на възраст над 65 години.

С оглед на изложеното по-горе PRAC препоръча промяна в условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи тестостерон (вж. приложение I), за които съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в приложение III и при спазване на условията, определени в приложение IV на препоръката на PRAC.

Като следствие от това, PRAC заключи, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи тестостерон, остава благоприятно при спазване на условията на разрешенията за употреба и като се вземат предвид препоръчаните изменения в информацията за продукта.

2 - Подробно обяснение на научните основания за разликите от препоръката на PRAC

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласи с цялостните научни заключения и основанията за препоръката.

CMDh обаче счита, че е необходимо изменение в листовката за по-голяма яснота за пациентите, които трябва да информират своя лекар, ако имат високо кръвно налягане, както и ако са провеждали лечение за високо кръвно налягане. Текстът е изменен съответно в точка 2 на листовката, както е посочено в приложение III.

Съгласуване от CMDh

След като разгледа препоръката на PRAC от 9 октомври 2014 г., съгласно член 107к, параграф 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh постигна споразумение за промяна на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, съдържащи тестостерон, за които съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в приложение III, и при спазване на условията, определени в приложение IV.

Графикът за изпълнение на съгласуването е изложен в приложение V.