

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrací za určitých podmínek a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Vědecké závěry a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Skupina CMDh zvážila níže uvedené doporučení výboru PRAC týkající se léčivých přípravků obsahujících testosteron:

1 - Doporučení výboru PRAC

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výběrem PRAC

Testosteron je androgenní hormon vylučovaný Leydigovými buňkami varlete. Jedná se o hormon nezbytný pro vývoj tkání mužského reprodukčního systému, například varlat a prostaty, podporující rozvoj sekundárních pohlavních znaků, jakými jsou zvýšené množství svaloviny a kostní hmoty a růst tělesného ochlupení (*Dollery a kol., 1991*¹).

Hypogonadismus u mužů je vrozený či získaný syndrom, u kterého varlata z důvodu poruchy hypotalamo-hypofyzárně-testikulární osy (HPT) neprodukují fyziologické hladiny testosteronu a počty spermií.

Hypogonadismus se rozděluje na primární testikulární selhání způsobené problémy na úrovni varlat a sekundární testikulární selhání způsobené problémy v hypotalamu nebo hypofýze. Klinické příznaky závisí na věku při nástupu deficitu androgenů. Pokud se hypogonadismus rozvine před pubertou, např. v rámci genetického onemocnění, mají muži eunuchoidní proporce, opožděný rozvoj sekundárních pohlavních znaků a vysoký hlas. Jestliže se hypogonadismus rozvine po pubertě, jsou příznaky méně specifické a jsou charakterizovány např. sníženou sexuální funkcí, neplodností, úbytkem energie, depresivní náladou, mírnou anémií, sníženým množstvím svaloviny a sníženou svalovou silou, zvýšeným množstvím tělesného tuku a zvýšenou hodnotou BMI (podle pokynů společnosti Endocrine Society).

Hlavním cílem terapie testosteronem je dosažení normálních fyziologických hladin testosteronu pro zmírnění příznaků hypogonadismu, například poklesu sexuální funkce, neplodnosti, úbytku energie, depresivní nálady, mírné anémie, sníženého množství svaloviny a snížené svalové síly, zvýšeného množství tělesného tuku a indexu tělesné hmotnosti (BMI) a psychologických potíží. V léčbě mužského hypogonadismu neexistuje k testosteronu žádná léčebná alternativa (*Buvat a kol., 2013*²).

Testosteron by podobně jako jiné androgeny a anabolické steroidy měl být používán obezřetně u pacientů s kardiovaskulárními poruchami, renální či hepatální insuficiencí, epilepsií, migrénou, diabetem mellitem nebo dalšími chorobami, které mohou být zhoršovány možným zadržováním tekutin nebo mohou být zapříčiněny edémem.

U mužů léčených testosteronem, kteří trpí již existujícím onemocněním srdce, se objevily obavy s ohledem na možné zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod, konkrétně infarktu myokardu (*Finkle a kol., 2014*³; *Vigen a kol., 2013*⁴ a *Xu a kol., 2013*⁵). Byl proto zahájen postup podle článku 31

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.

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.

směrnice 2001/83/ES s cílem přezkoumání poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících testosteron.

Do tohoto přezkoumání prováděného výborem PRAC byly zahrnuty všechny léčivé přípravky obsahující testosteron schválené v Evropské unii. Všechny tyto přípravky byly registrovány národními postupy a jsou dostupné v různých lékových formách: jako roztok pro intramuskulární injekci, perorální tobolky, kožní gel, kožní roztok a transdermální náplast.

Výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje z klinických studií, observačních studií, metaanalýz, údaje z období po uvedení přípravků na trh a další publikované údaje o kardiovaskulárních rizicích spojených s terapií testosteronem.

Výbor PRAC vzal na vědomí, že některé studie prokazují u mužů léčených testosteronem zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod. Výbor PRAC konstatoval, že zjištění z několika dalších observačních studií, klinických studií a metaanalýz randomizovaných klinických studií neposkytují důkazy o souvislosti mezi testosteronem a kardiovaskulárními příhodami. Například nedávno publikované studie (*Baillargeon a kol., 2014⁶; Corona a kol., 2014⁷; Tan a kol., 2014⁸; Hildreth a kol., 2013⁹*), zaměřené na prozkoumání rizika kardiovaskulárních příhod u terapie testosteronem, zvýšení tohoto rizika neuvádějí. Studie RHYME, observační studie vycházející z údajů v rejstřících prováděná v 6 evropských zemích a hodnotící souvislost mezi terapií testosteronem (po dobu více než 2 let) a zdravotními dopady na prostatu u mužů s hypogonadismem, zkoumala také zdravotní dopady jakožto sekundární sledované parametry. Výsledky naznačují, že výskyt karcinomu prostaty i kardiovaskulárních příhod byl v rámci předpokládaného rozmezí, bez důkazů o zvýšení rizika u léčených pacientů oproti pacientům neléčeným.

Byly zváženy studie i jejich omezení spolu s celkovými důkazy, které jsou dosud k dispozici.

Celkově výbor PRAC dospěl k závěru, že zjištění z literatury konzistentně neukazují na zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a nepotvrzují signál zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod spojeného s terapií testosteronem. Při zvážení celkového množství údajů je proto signál zvýšeného kardiovaskulárního rizika spojeného s užíváním testosteronu posuzován i nadále jako slabý a nepřesvědčivý. Očekává se, že držitelé rozhodnutí o registraci budou i nadále sledovat kardiovaskulární příhody, a předpokládá se, že výsledky probíhajících studií se odrazí, jakmile budou dostupné, v pravidelně aktualizovaných zprávách o bezpečnosti (PSUR). Výbor dospěl k názoru, že množství dostupných informací o terapii testosteronem u věkově závislého hypogonadismu je omezené a že také chybějí referenční hodnoty. Pro zajištění příslušných údajů o bezpečnosti a účinnosti u této populace pacientů budou nutné další studie.

Je známo, že u pacientů trpících závažnou srdeční, hepatální nebo renální insuficiencí nebo ischemickou chorobou srdeční může léčba testosteronem způsobit závažné komplikace charakterizované edémem s městnavým srdečním selháním či bez něj. V takovém případě musí být léčba okamžitě ukončena. Výbor PRAC také konstatoval, že testosteron může mít na kardiovaskulární systém účinek přímý i nepřímý: nízká hladina testosteronu zvyšuje riziko metabolického syndromu, což může potenciálně zvyšovat riziko nežádoucích kardiovaskulárních příhod. Testosteron na druhou stranu stimuluje proliferaci červených krvinek, což může teoreticky zvyšovat riziko tromboembolických příhod.

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.

Vzhledem k současné úrovni znalostí doporučil výbor PRAC, aby držitelé rozhodnutí o registraci dále zkoumali možný mechanismus souvislosti mezi kardiovaskulárními / žilními tromboembolickými příhodami a hladinou testosteronu a aby výsledky uvedli v příští zprávě PSUR.

U mužů s hypertenzí by měl být testosteron používán obezřetně a pro zajištění podávání vhodné dávky by při zahájení léčby a v pravidelných intervalech během léčby měly být sledovány hladiny testosteronu. U pacientů starších 65 let jsou navíc omezené zkušenosti, pokud jde o bezpečnost a účinnost používání testosteronu. Držitelé rozhodnutí o registraci byli požádáni, aby přezkoumali použití těchto přípravků u této populace pacientů a zvažili, jestli je charakter nežádoucích příhod srovnatelný s jinými věkovými skupinami, a aby výsledky uvedli v příští zprávě PSUR.

Datem uzávěrky údajů pro příští zprávu PSUR pro veškeré léčivé přípravky obsahující testosteron je 31. prosinec 2015.

Na základě výše uvedených skutečností považoval výbor PRAC za odůvodněné, aby informace o přípravku pro všechny léčivé přípravky obsahující testosteron schválené v Evropské unii uváděly, že předepisování testosteronu u hypogonadismu by mělo být založeno jak na potvrzení klinických příznaků, tak na biochemických testech. V informacích o přípravku by měly být uvedeny informace o kardiovaskulární bezpečnosti i informace o dobře zdokumentovaných nežádoucích účincích na úrovni krvetvorného systému, které mohou přispívat ke kardiovaskulárním rizikům. U pacientů starších 65 let navíc existuje pouze omezené množství údajů, což by rovněž mělo být uvedeno v bodě obsahujícím upozornění informací o přípravku pro všechny léčivé přípravky obsahující testosteron.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvažil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících testosteron,
- výbor vzal v úvahu studie, na základě kterých vzrostly obavy ohledně zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod spojeného s terapií testosteronem, a dostupné údaje předložené z klinických studií, observačních studií, metaanalýz, údaje z období po uvedení přípravků na trh a další publikované údaje,
- výbor konstatoval, že dostupné údaje konzistentně neprokazují zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod během terapie testosteronem,
- výbor PRAC konstatoval, že některé ze studií vykazují metodická omezení. Některé studie ukazují na zvýšené riziko, zatímco jiné riziko nenaznačují, a tudíž nepotvrzují signál,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že na základě veškerých v současné době dostupných údajů zůstává naznačené riziko kardiovaskulárních příhod spojené s terapií testosteronem slabým signálem. Výbor PRAC konstatoval, že budou dostupné další studie,
- výbor usoudil, že množství dostupných informací o terapii testosteronem je u věkově závislého hypogonadismu omezené a že také chybějí referenční hodnoty. Pro zajištění příslušných údajů o bezpečnosti a účinnosti u této populace pacientů budou nutné další studie,
- výbor souhlasil, že je odůvodněné, aby informace o přípravku pro všechny léčivé přípravky obsahující testosteron odrážely současné znalosti o kardiovaskulárních rizicích spojených s terapií testosteronem, a doporučil změny v bodě 4.1 (terapeutické indikace), bodě 4.4 (upozornění a opatření pro použití) a bodě 4.8 (nežádoucí účinky) souhrnu údajů o přípravku,

- výbor PRAC také dospěl k závěru, že je nutné, aby všichni držitelé rozhodnutí o registraci pečlivě sledovali kardiovaskulární rizika a aby v příští zprávě PSUR podrobně popsali svá zjištění včetně žilních tromboembolických příhod a možného mechanismu (možných mechanismů) a vzorce užívání i nežádoucích příhod u pacientů starších 65 let.

Vzhledem k výše zmíněným skutečnostem doporučil výbor PRAC změnu podmínek registrací pro léčivé přípravky obsahující testosteron (viz příloha I), přičemž příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III, a to za předpokladu, že budou dodrženy podmínky uvedené v příloze IV doporučení výboru PRAC.

Výbor PRAC následně dospěl k závěru, že za předpokladu, že budou dodrženy podmínky registrací, a při zohlednění doporučených úprav informací o přípravku zůstává poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících testosteron příznivý.

2 – Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasila skupina CMDh s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení.

Skupina CMDh nicméně usoudila, že v příbalové informaci jsou potřebné úpravy, aby bylo pacientům jasněji vysvětleno, že mají svého lékaře informovat, pokud trpí vysokým krevním tlakem, ale také tehdy, jestliže jsou kvůli vysokému krevnímu tlaku léčeni. V souladu s tím bylo pozměněno znění bodu 2 příbalové informace, uvedené v příloze III.

Dohoda skupiny CMDh

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 9. října 2014 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES dosáhla shody ohledně změny registrací pro léčivé přípravky obsahující testosteron, pro které jsou odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedeny v příloze III, za předpokladu, že budou dodrženy podmínky uvedené v příloze IV.

Harmonogram plnění dohody je uveden v příloze V.