

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας που υπόκεινται σε προϋποθέσεις και λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Επιστημονικά πορίσματα και λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) εξέτασε την ακόλουθη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τεστοστερόνη:

1 – Σύσταση της PRAC

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Η τεστοστερόνη είναι ανδρογόνο ορμόνη η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα Leydig στους όρχεις. Πρόκειται για την ορμόνη η οποία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη των ανδρικών αναπαραγωγικών ιστών, όπως οι όρχεις και ο προστάτης, καθώς και των δευτερογενών ανδρικών φυλετικών χαρακτηριστικών όπως η αυξημένη μυϊκή και οστική μάζα και η τριχοφυΐα (*Dollery et al., 1991*¹).

Ο υπογοναδισμός στους άνδρες είναι ένα συγγενές ή επίκτητο σύνδρομο στο οποίο οι όρχεις αδυνατούν να παράγουν φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης και σπερματοζωαρίων, λόγω διαταραχής του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων (ΥΥΓ).

Ο υπογοναδισμός διακρίνεται σε δύο τύπους, στην πρωτοπαθή ανεπάρκεια των όρχεων, όπου το πρόβλημα εντοπίζεται στους όρχεις, και στη δευτεροπαθή ανεπάρκεια των όρχεων, όπου το πρόβλημα εντοπίζεται στον υποθάλαμο ή στην υπόφυση. Τα κλινικά συμπτώματα εξαρτώνται από την ηλικία στην οποία εμφανίζεται η ανεπάρκεια ανδρογόνων. Εάν ο υπογοναδισμός εμφανιστεί πριν από την εφηβεία, π.χ. λόγω γενετικής διαταραχής, ο άνδρας μπορεί να εμφανίσει ευνουχοειδείς σωματικές αναλογίες, καθυστέρηση στην ανάπτυξη των δευτερογενών φυλετικών χαρακτηριστικών και ψιλή φωνή. Τα συμπτώματα είναι λιγότερο ειδικά εάν ο υπογοναδισμός εμφανιστεί στην ενήλικη ζωή και περιλαμβάνουν σεξουαλική δυσλειτουργία, υπογονιμότητα, έλλειψη ενέργειας, κατάθλιψη, ήπια αναιμία, απώλεια μυϊκής μάζας και μειωμένη δύναμη, αυξημένο σωματικό λίπος και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (κατευθυντήρια γραμμή της Endocrine Society).

Ο βασικός στόχος της θεραπείας με τεστοστερόνη είναι η επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων τεστοστερόνης για την ανακούφιση από συμπτώματα του υπογοναδισμού όπως η σεξουαλική δυσλειτουργία, η υπογονιμότητα, η έλλειψη ενέργειας, η καταθλιπτική διάθεση, η ήπια αναιμία, η απώλεια μυϊκής μάζας και η μειωμένη δύναμη, το αυξημένο σωματικό λίπος και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και οι ψυχολογικές διαταραχές. Για τον ανδρικό υπογοναδισμό δεν υπάρχουν θεραπείες εναλλακτικές της τεστοστερόνης (*Buvat et al., 2013*²).

Η τεστοστερόνη, όπως και άλλα ανδρογόνα και αναβολικά στεροειδή, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές διαταραχές, νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, επιληψία, ημικρανίες, σακχαρώδη διαβήτη ή άλλες καταστάσεις οι οποίες ενδέχεται να επιδεινωθούν λόγω πιθανής κατακράτησης υγρών ή οιδήματος.

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.

Έχουν διατυπωθεί ανησυχίες σχετικά με τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, ιδίως εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε άνδρες με ιστορικό καρδιοπάθειας οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με τεστοστερόνη (*Finkle et al, 2014*³; *Vigen et al, 2013*⁴ and *Xu et al, 2013*⁵). Κατά συνέπεια, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με αντικείμενο την επανεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τεστοστερόνη.

Αντικείμενο της συγκεκριμένης διαδικασίας εξέτασης από την PRAC αποτέλεσαν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τεστοστερόνη και έχουν εγκριθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Στο σύνολό τους, τα προϊόντα αυτά έχουν εγκριθεί στο πλαίσιο εθνικής διαδικασίας και διατίθενται υπό διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές: διάλυμα για ενδομυϊκή ένεση, πόσιμα καψάκια, γέλη για δερματική χρήση, διάλυμα για δερματική χρήση και διαδερμικό επίθεμα.

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης, μετα-αναλύσεις, από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και από περαιτέρω δημοσιεύσεις σχετικά με τους καρδιαγγειακούς κινδύνους που συνδέονται με την τεστοστερόνη.

Η PRAC αναγνώρισε ότι από ορισμένες μελέτες προκύπτει αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβάντων για άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με τεστοστερόνη. Η PRAC επεσήμανε ότι από τα πορίσματα διαφόρων άλλων μελετών παρατήρησης, κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών δεν προκύπτει συσχέτιση μεταξύ τεστοστερόνης και καρδιαγγειακών συμβάντων. Για παράδειγμα, σε πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες (*Baillargeon et al., 2014*⁶, *Corona et al., 2014*⁷, *Tan et al., 2014*⁸, *Hildreth et al., 2013*⁹) εξέτασης του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων με τη θεραπεία τεστοστερόνης δεν αναφέρεται αύξηση αυτού του κινδύνου. Επίσης, στη μελέτη παρατήρησης RHYME, η οποία διεξήχθη σε 6 ευρωπαϊκές χώρες με αντικείμενο την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της θεραπείας τεστοστερόνης (για 2 έτη) και της υγείας του προσάτη σε άνδρες με υπογοναδισμό εξετάστηκε και η πορεία της υγείας των ανδρών ως δευτερεύον τελικό σημείο. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι η συχνότητα καρκίνου του προσάτη και καρδιαγγειακών συμβάντων κυμάνθηκε στα αναμενόμενα επίπεδα, χωρίς ενδείξεις αυξημένου κινδύνου για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν.

Οι μελέτες αυτές και οι περιορισμοί τους ελήφθησαν υπόψη μαζί με τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα στοιχεία.

Γενικά, η PRAC διαπίστωσε ότι τα ευρήματα στη βιβλιογραφία όσον αφορά τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων είναι ανακόλουθα και δεν επιβεβαιώνουν τις ανησυχίες αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων οφειλόμενων στη θεραπεία με τεστοστερόνη. Κατά συνέπεια, λαμβανομένων υπόψη των στοιχείων στο σύνολό τους, εξήχθη το συμπέρασμα ότι τα επίπεδα ανησυχίας περί αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων λόγω θεραπείας με τεστοστερόνη είναι χαμηλά και αβέβαια. Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) καλούνται να συνεχίσουν την παρακολούθηση των καρδιαγγειακών συμβάντων, επικαιροποιώντας τις εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) με τα ευρήματα των εν εξελίξει μελετών, όταν αυτά καταστούν διαθέσιμα. Η επιτροπή αναγνώρισε την έλλειψη πληροφοριών και τιμών αναφοράς όσον αφορά τη θεραπεία τεστοστερόνης για τον συνδεδεμένο με την ηλικία υπογοναδισμό. Για τη συγκέντρωση συναφών

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.

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.

δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών θα χρειαστεί η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών.

Είναι γνωστό ότι, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια ή ισχαιμική καρδιακή νόσο, η θεραπεία με τεστοστερόνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, όπως οίδημα με ή χωρίς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Η PRAC αναγνώρισε επίσης ότι η τεστοστερόνη μπορεί να έχει τόσο άμεση όσο και έμμεση επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα: τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνουν τον κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου και, δυνητικά, τον κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων. Εξάλλου, η τεστοστερόνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ερυθροκυττάρων, γεγονός το οποίο μπορεί, θεωρητικά, να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Δεδομένων των μέχρι στιγμής διαθέσιμων γνώσεων, η PRAC εισηγήθηκε την περαιτέρω διερεύνηση, από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας, του πιθανού μηχανισμού συσχέτισης μεταξύ των καρδιαγγειακών/φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων και των επιπέδων τεστοστερόνης καθώς και την αναφορά των συναφών αποτελεσμάτων στην επόμενη ΕΠΠΑ.

Η τεστοστερόνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε υπερτασικούς άνδρες, τα δε επίπεδά της πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κατά την έναρξη όσο και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ώστε να διασφαλίζεται η καταλληλότητα της χορηγούμενης δόσης. Επιπλέον, η εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης της τεστοστερόνης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένη. Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας καλούνται να διερευνήσουν και να αναφέρουν στην επόμενη ΕΠΠΑ τις διαπιστώσεις τους σχετικά με τη χρήση αυτών των προϊόντων στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, καθώς επίσης και να εξετάσουν εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συγκρίσιμες σε άλλες ηλικιακές ομάδες.

Η επόμενη καταληκτική ημερομηνία για την καταγραφή δεδομένων στην ΕΠΠΑ είναι η 31η Δεκεμβρίου 2015 και ισχύει για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τεστοστερόνη.

Βάσει των προαναφερθέντων, η PRAC έκρινε σκόπιμο να συμπεριληφθεί στις πληροφορίες προϊόντος όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τεστοστερόνη και είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση η σύσταση ότι η συνταγογράφηση τεστοστερόνης για τον υπογοναδισμό πρέπει να βασίζεται τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στις βιοχημικές εξετάσεις. Στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει να συμπεριληφθούν πληροφορίες σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια, καθώς και τεκμηριωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες για το αιμοποιητικό σύστημα οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επίσης, το γεγονός ότι τα στοιχεία σχετικά με τους ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα πρέπει να επισημανθεί για όλα τα προϊόντα που περιέχουν τεστοστερόνη στην παράγραφο των πληροφοριών προϊόντος σχετικά με τις προειδοποιήσεις.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τεστοστερόνη.
- Η επιτροπή εξέτασε τις μελέτες με αφορμή τις οποίες εντάθηκαν οι ανησυχίες περί αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων συνδεδεμένων με τη θεραπεία τεστοστερόνης, καθώς και τα διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης, μετα-αναλύσεις, από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και από περαιτέρω δημοσιεύσεις.
- Η επιτροπή επεσήμανε ότι τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία όσον αφορά τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων κατά τη θεραπεία με τεστοστερόνη είναι ανακόλουθα.

- Η PRAC διαπίστωσε την ύπαρξη μεθοδολογικών περιορισμών σε ορισμένες μελέτες. Κάποιες από τις μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο, ενώ άλλες δεν υποδεικνύουν κίνδυνο και, κατ' επέκταση, δεν επιβεβαιώνουν τις ανησυχίες.
- Η PRAC κατάληξε στο συμπέρασμα ότι, βάσει του συνόλου των μέχρι στιγμής διαθέσιμων στοιχείων, ο εικαζόμενος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβάντων που συνδέεται με τη θεραπεία τεστοστερόνης είναι χαμηλός. Η PRAC έλαβε υπό σημείωση ότι επίκειται η υποβολή και άλλων μελετών.
- Η επιτροπή αναγνώρισε τις ελλείψεις τόσο στις διαθέσιμες πληροφορίες όσο και σε τιμές αναφοράς σχετικά με τη θεραπεία τεστοστερόνης στον συνδεδεμένο με την ηλικία υπογοναδισμό. Για τη συγκέντρωση συναφών στοιχείων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών θα χρειαστεί η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών.
- Η επιτροπή έκρινε σκόπιμο να αποτυπωθούν στις πληροφορίες προϊόντος όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τεστοστερόνη οι μέχρι στιγμής διαθέσιμες γνώσεις σχετικά με τους καρδιαγγειακούς κινδύνους που συνδέονται με τη θεραπεία τεστοστερόνης και εισηγήθηκε την τροποποίηση της παραγράφου 4.1 (θεραπευτικές ενδείξεις), της παραγράφου 4.4 (προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση) και της παραγράφου 4.8 (ανεπιθύμητες ενέργειες) της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
- Η PRAC έκρινε επίσης αναγκαία τη στενή παρακολούθηση του καρδιαγγειακού κινδύνου από όλους τους ΚΑΚ και τη συμπερίληψη των συμπερασμάτων σχετικά με τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, τους πιθανούς μηχανισμούς, τα πρότυπα χρήσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών στην επόμενη ΕΠΠΑ.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τεστοστερόνη (βλ. Παράρτημα Ι). Οι σχετικές παράγραφοι των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο Παράρτημα ΙΙΙ και υπόκεινται στους όρους που ορίζονται στο παράρτημα ΙV της σύστασης της PRAC.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, υπό τους όρους των αδειών κυκλοφορίας και λαμβάνοντας υπόψη τις τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τεστοστερόνη παραμένει θετική.

2 – Λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Εντούτοις, η CMDh έκρινε απαραίτητη, για λόγους μεγαλύτερης σαφήνειας, την τροποποίηση του φύλλου οδηγιών χρήσης έτσι ώστε να συνιστάται στους ασθενείς να ενημερώνουν τον γιατρό τους σε περίπτωση που πάσχουν από υπέρταση ή λαμβάνουν θεραπεία για την υπέρταση. Η διατύπωση τροποποιήθηκε αναλόγως στην παράγραφο 2 του φύλλου οδηγιών χρήσης, όπως ορίζεται στο παράρτημα ΙΙΙ.

Συμφωνία της CMDh

Έχοντας λάβει υπόψη τη σύσταση της PRAC της 9ης Οκτωβρίου 2014 δυνάμει του άρθρου 107ia παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η CMDh τοποθετήθηκε υπέρ της τροποποίησης των

αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τεστοστερόνη. Οι σχετικές παράγραφοι των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα ΙΙΙ, οι δε όροι παρατίθενται στο παράρτημα ΙV.

Το χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας ορίζεται στο Παράρτημα V.