

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet ehdollisten myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä perusteista lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta johtuville eroille

Tieteelliset johtopäätökset ja yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä perusteista lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta johtuville eroille

Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä CMDh (ihmisille tarkoitetut lääkevalmisteet) arvioi seuraavan suosituksen, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) antoi testosteronia sisältävistä lääkevalmisteista:

1 - PRAC:n suositus

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Testosteroni on kivesten välisolujen erittämä mieshormoni. Tällä hormonilla on keskeinen tehtävä miesten lisääntymiskudosten, kuten kivesten ja eturauhasen, kehittymisen kannalta. Lisäksi se edistää toissijaisia sukupuolitunnusmerkkejä, kuten suurempaa lihas- ja luumassaa sekä karvoituksen kasvua (*Dollery et al., 1991¹*).

Miesten hypogonadismi on synnynnäinen tai hankinnainen sairaus, jossa kivekset eivät tuota hypotalamus-aivolisäke-kivesakselin (HPT) katkeamisen vuoksi fysiologista määrää testosteronia ja siittiöitä.

Hypogonadismi luokitellaan primaariseksi kivesten vajaatoiminnaksi, kun se johtuu ongelmista kiveksissä, ja sekundaariseksi kivesten vajaatoiminnaksi, kun se johtuu ongelmista hypotalamuksessa tai aivolisäkkeessä. Kliiniset oireet riippuvat siitä, minkä ikäinen potilas on androgeenivajeen alkaessa. Jos hypogonadismi kehittyy ennen murrosikää esimerkiksi osana geneettistä sairautta, miehellä ilmenee eunukoidisia mittasuhteita, toissijaisten sukupuolitunnusmerkkien viivästyminen ja äänen korkeutta. Oireet eivät ole yhtä selväpiirteisiä, jos hypogonadismi kehittyy murrosiän jälkeen. Tällöin oireita ovat esimerkiksi heikentynyt seksuaalitoiminta, hedelmättömyys, energiatason lasku, masentuneisuus, lievä anemia, pieni lihasmassa ja lihasvoiman heikkous sekä kehon rasvamäärän ja painoindeksin nousu (endokrinologisen yhdistyksen Endocrine Society ohje).

Testosteronihoidon päätavoitteena on testosteronin normaalin fysiologisen pitoisuuden saavuttaminen, mikä lievittää hypogonadismin oireita, kuten heikentynyttä seksuaalitoimintaa, hedelmättömyyttä, energiatason laskua, masentuneisuutta, lievää anemiaa, lihasmassan pienuutta ja lihasvoiman vähäisyyttä, kehon rasvamäärän ja painoindeksin nousua sekä psyykkistä haittaa. Testosteronille ei ole vaihtoehtoa miesten hypogonadismin hoidossa (*Buvat et al., 2013²*).

Kuten muidenkin mieshormonien ja anabolisten steroidien, testosteronin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on sydän- ja verisuonitauti, munuaisten tai maksan vajaatoiminta, epilepsia, migreeni, diabetes mellitus tai jokin muu sairaus, jota mahdollinen nesteen kertyminen tai turvotus voi pahentaa.

Huolta aiheutti kardiovaskulaaristen tapahtumien, nimittäin sydäninfarktin riskin mahdollinen kasvu testosteronihoitoa saavilla miehillä, joilla on ennestään sydänsairaus (*Finkle et al, 2014³; Vigen et al,*

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.

2013⁴ ja Xu et al, 2013⁵). Tästä syystä aloitettiin direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukainen lausuntopyyntömenettely testosteronia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteen arvioimista varten.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) tekemä arviointi koski kaikkia Euroopan unionissa hyväksytyjä testosteronia sisältäviä lääkevalmisteita. Kaikki valmisteet oli hyväksytty kansallisesti, ja niitä on saatavana eri lääkemuodoissa: liuoksena lihaksensisäistä injeksiota varten, suun kautta otettavina kapsuleina, ihogeeleinä, iholiuoksena ja laastareina.

PRAC arvioi kaikki kliinistä tutkimuksista, havainnoivista tutkimuksista ja meta-analyyseistä saadut tiedot sekä markkinoille tulon jälkeiset ja julkaistut tiedot testosteronihoitoon liittyvistä kardiovaskulaarisista riskeistä.

PRAC totesi, että jotkin tutkimukset osoittavat kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin lisääntyvän miehillä, jotka saavat testosteronihoitoa. PRAC totesi, että useiden muiden havainnoivien tutkimusten, kliinisten tutkimusten ja satunnaistettujen kliinisten tutkimusten analyysien havainnot eivät todista, että testosteronin ja kardiovaskulaaristen tapahtumien välillä on yhteys. Esimerkiksi äskettäin julkaistuissa tutkimuksissa (Baillargeon et al., 2014⁶; Corona et al., 2014⁷; Tan et al., 2014⁸; Hildreth et al., 2013⁹), joissa tutkittiin testosteronihoidon aiheuttamaa kardiovaskulaaristen tapahtumien riskiä, ei havaittu riskin suurenemista. Havainnoivassa RHYME-rekisteröintitutkimuksessa, joka tehtiin kuudessa Euroopan maassa ja jossa tarkasteltiin testosteronihoidon ja eturauhasen terveyden välistä yhteyttä kahden vuoden ajan hypogonadismia sairastavilla miehillä, arvioitiin toissijaisina päätetapahtumina myös terveystuloksia. Tulokset viittaavat siihen, että eturauhassyövän ja kardiovaskulaaristen tapahtumien määrä oli odotetulla tasolla, eikä näyttöä saatu siitä, että hoidetuilla potilailla riski olisi suurempi kuin hoitamattomilla.

Tutkimuksia ja niiden rajoituksia tarkasteltiin yhdessä kaikkien tähän mennessä saatujen tietojen kanssa.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että kirjallisuuden havainnot eivät johdonmukaisesti osoita kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin suurenevan eivätkä tue signaalia siitä, että testosteronihoitoon liittyisi kasvanut kardiovaskulaaristen tapahtumien riski. Kaikkien tietojen perusteella voidaan päätellä, että signaali testosteronin käytön aiheuttamasta kasvaneesta kardiovaskulaarisesta riskistä on heikko ja ettei sen perusteella voida tehdä johtopäätöksiä. Myyntiluvan haltijoiden odotetaan jatkossakin seuraavan kardiovaskulaarisia tapahtumia, ja meneillään olevien tutkimusten tulokset on otettava huomioon määräämiskäytössä turvallisuuskatsauksissa, kun ne ovat saatavissa. Komitea pani merkille, että ikään liittyvän hypogonadismin testosteronihoidosta on käytettävissä vain vähän tietoa ja viitteitä. Lisätutkimukset ovat tarpeen, jotta tästä potilasryhmästä saataisiin asianmukaiset turvallisuus- ja tehokkuustiedot.

Testosteronihoito voi tunnetusti aiheuttaa vakavia komplikaatioita, joihin liittyy turvotusta ja mahdollisesti myös sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, potilailla, joilla on vaikea sydämen, maksan

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.

tai munuaisten vajaatoiminta tai iskeeminen sydänsairaus. Tässä tapauksessa hoito on lopetettava välittömästi. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi myös, että testosteronilla voi olla suoria ja välillisiä sydämeen ja verisuoniin kohdistuvia vaikutuksia. Matala testosteronitaso lisää metabolisen oireyhtymän riskiä, jolloin kardiovaskulaaristen haittatapahtumien riski voi nousta. Toisaalta testosteroni stimuloi punasolujen lisääntymistä, mikä saattaa teoriassa lisätä tromboembolisten tapahtumien riskiä. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea suositteli nykyisten tietojen perusteella, että myyntiluvan haltijat tutkivat tarkemmin kardiovaskulaaristen tai laskimotromboembolisten tapahtumien ja testosteronipitoisuuden välisen yhteyden mahdollista mekanismia ja raportoivat tuloksista seuraavassa määräaikaissä turvallisuuksatsauksessa.

Testosteronin käytössä on noudatettava varovaisuutta miehillä, joilla on hypertensio, ja testosteronipitoisuutta on seurattava lähtötasossa ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana, jotta annoksen riittävyys voitaisiin varmistaa. Lisäksi testosteronin käytöstä yli 65-vuotiailla potilailla on vain vähän turvallisuus- ja tehokkuustietoja. Myyntiluvan haltijoita kehoitetaan tutkimaan näiden valmisteiden käyttöä kyseisessä potilasryhmässä, raportoimaan tuloksista seuraavassa määräaikaissä turvallisuuksatsauksessa ja arvioimaan, onko haittatapahtumien ilmaantuminen verrattavissa muihin ikäryhmiin.

Seuraava määräaikainen turvallisuuksatsaus kattaa kaikkia testosteronia sisältäviä lääkevalmisteita koskevat tiedot 31. joulukuuta 2015 saakka (päättymisajankohta).

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea piti edellä käsiteltyjen seikkojen pohjalta perusteltuna, että kaikkien Euroopan unionissa hyväksytyjen testosteronia sisältävien valmisteiden tuotetiedoissa mainitaan, että testosteronia saa määrätä hypogonadismin hoitoon vain, jos hypogonadismi on vahvistettu kliinisten havaintojen ja biokemiallisten testien perusteella. Tuotetiedoissa on oltava tietoa kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta sekä hyvin dokumentoiduista verenkiertoon kohdistuvista haittavaikutuksista, jotka saattavat lisätä kardiovaskulaarista riskiä. Lisäksi kaikkien testosteronia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietojen varoituksissa on mainittava, että yli 65-vuotiaista potilaista on saatavissa vain vähän tietoja.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski testosteronia sisältäviä lääkevalmisteita.
- Komitea otti huomioon tutkimukset, jotka korostivat huolta testosteronihoitoon liittyvien kardiovaskulaaristen tapahtumien kasvaneesta riskistä, ja toimitetut tiedot kliinisistä tutkimuksista, havainnoivista tutkimuksista ja meta-analyseistä sekä markkinoille tulon jälkeiset ja julkaistut tiedot.
- Komitea totesi, että käytettävissä olevat tiedot eivät johdonmukaisesti osoita kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin lisääntyvän testosteronihoidon aikana.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että joissakin tutkimuksissa oli metodologisia puutteita. Jotkin tutkimukset osoittivat riskin kasvavan, mutta toiset tutkimukset eivät viittaa riskiin eivätkä tue tätä signaalia.
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että nykyisten tietojen perusteella signaali testosteronihoitoon liittyvistä kardiovaskulaaristen tapahtumien riskistä on heikko. Komitea totesi, että muita tutkimuksia tulee saataville.

- Komitea pani merkille, että ikään liittyvän hypogonadismin testosteronihoidosta on saatavissa vain vähän tietoa ja viitearvoja. Lisätutkimukset ovat tarpeen, jotta tästä potilasryhmästä saadaan asianmukaiset turvallisuus- ja tehokkuustiedot.
- Komitea piti perusteltuna tuoda esiin nykyiset tiedot testosteronihoitoon liittyvistä kardiovaskulaarista riskeistä kaikkien testosteronia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetiedoissa ja suositteli muutoksia valmisteyhteenvedon kohtaan 4.1 (käyttöaiheet), kohtaan 4.4 (varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) ja kohtaan 4.8 (haittavaikutukset).
- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi myös, että kaikkien myyntiluvan haltijoiden on seurattava kardiovaskulaarista riskiä tarkoin ja käsiteltävä seuraavassa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa havaintoja, kuten laskimotromboembolisia tapahtumia, mahdollisia mekanismeja, käyttömalleja ja haittatapahtumia yli 65-vuotiailla potilailla.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) suositteli testosteronia sisältävien lääkevalmisteiden (ks. liite I) myyntilupien ehtojen muuttamista. Valmisteyhteenvedojen ja pakkausselosteiden asiaankuuluvat kohdat on esitetty liitteessä III ja ehdot PRAC:n suosituksen liitteessä IV.

PRAC katsoi, että testosteronia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen myyntilupien ehtojen mukaisesti edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset.

2 – Yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä perusteista lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyville eroille

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) CMDh hyväksyi suosituksen tieteelliset johtopäätökset ja perusteet.

CMDh kuitenkin katsoi, että pakkausselosteeseen on tehtävä muutos, jossa tähdennetään potilaille, että lääkärille on ilmoitettava mahdollisesta korkeasta verenpaineesta ja myös siitä, jos potilas saa hoitoa korkeaan verenpaineeseen. Pakkausselosteen kohdan 2 sanamuotoa muutettiin liitteen III mukaisesti.

CMDh:n päätös

Tarkasteltuaan suositusta, jonka PRAC antoi 9. lokakuuta 2014 direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, CMDh teki päätöksen testosteronia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien muuttamisesta. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat on esitetty liitteessä III ja asetetut ehdot liitteessä IV.

Sopimuksen toteuttamisaikataulu on liitteessä V.