

## **II. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek feltételekhez kötésben álló módosításának indoklása, valamint a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata**

## Tudományos következtetések és a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A CMDh megvizsgálta a PRAC alábbi, a tesztoszteron tartalmú készítményekre vonatkozó ajánlását:

### 1 - PRAC ajánlás

#### A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összefoglalása

A tesztoszteron egy androgén hormon, amelyet a Leydig-sejtek választanak ki a herében. Ez a hím reprodukciós szövetek – például a here- és a prosztata-szövetek – fejlődése szempontjából, valamint a másodlagos nemi jelleg – például a megnövekedett izom- és csonttömeg, valamint a testszőrzet fokozott növekedése – kialakulásának elősegítése szempontjából nélkülözhetetlen hormon (*Dollery et al., 1991*<sup>1</sup>).

A hipogonadizmus a férfiaknál veleszületett vagy szerzett szindróma, amelyben a hipotalamusz-hipofízis-heré tengely (HPT) sérülése miatt a here nem állít elő fiziológiás szintű tesztoszteront és ondósejtet.

A hipogonadizmus a primer here-elégtelenségek közé tartozik, ha a herék működésének károsodása okozza, és a szekunder here-elégtelenségek közé, ha a probléma hipotalamusz- vagy hipofízis eredetű. A klinikai tünetek az androgén-hiány megjelenésének idejétől függenek. Ha a hipogonadizmus a serdülőkor előtt jelentkezik, pl. genetikai betegség részeként, az a férfiaknál eunuchoid testalkatban, a másodlagos nemi jelleg késői kialakulásában és magas, éles hangban nyilvánul meg. A tünetek kevésbé jellegzetesek, ha a hipogonadizmus a pubertáskor után alakul ki, és azok közé pl. a csökkent szexuális működés, terméketlenség, csökkent energiaszint, nyomott hangulat, enyhe vérszegénység, csökkent izomtömeg és -erő, megnövekedett testzsír-mennyiség és testtömegindex (BMI) tartozik (az Endokrin Társaság iránymutatása).

A tesztoszteron-kezelés fő célja a tesztoszteron normál fiziológiás szintjének elérése a hipogonadizmus olyan tüneteinek enyhítése érdekében mint pl. a csökkent szexuális működés, a terméketlenség, a csökkent energiaszint, a nyomott hangulat, az enyhe vérszegénység, a csökkent izomtömeg és -erő, a megnövekedett testzsír-mennyiség és testtömegindex (BMI), valamint a pszichológiai károsodás. A férfiak hipogonadizmusa tesztoszteronnal való kezelésének nincs alternatívája (*Buvat et al., 2013*<sup>2</sup>).

A tesztoszteront, ahogy más androgéneket és anabolikus szteroidokat is, óvatosan kell alkalmazni a szív- és érrendszeri betegségekben, vese- vagy májkárosodásban, epilepsziában, migrénben, cukorbetegségben vagy más olyan állapotokban szenvedő betegeknek, amelyeket súlyosbíthat az előidézett folyadékretenció vagy ödéma.

Aggodalmak fogalmazódtak meg a szív- és érrendszeri események, így a miokardiális infarktus potenciálisan megnövekedett kockázatát illetően azoknál a tesztoszteronnal kezelt férfiaknál, akik ismert szívbetegségben szenvednek (*Finkle et al, 2014*<sup>3</sup>; *Vigen et al, 2013*<sup>4</sup> and *Xu et al, 2013*<sup>5</sup>). Ezért

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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.

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

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményeztek a tesztoszteron tartalmú készítmények előny-kockázat profiljának felülvizsgálatára.

Ebbe a PRAC által végzett felülvizsgálatba minden, az Európai Unióban engedélyezett tesztoszteron tartalmú készítményt bevontak. Mindegyik engedélyezve van nemzeti szinten, és különböző gyógyszerformákban kaphatók: oldatos intramuszkuláris injekció, szájon át adható kapszulák, külsőleges gél, külsőleges oldat, valamint transzdermális tapasz.

A PRAC felülvizsgálta minden, klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses vizsgálatokból, metaanalízisekből rendelkezésre álló adatot, valamint a forgalomba hozatal utáni időszakból származó adatokat, és a tesztoszteron-kezeléssel összefüggő szív- és érrendszeri kockázatokra vonatkozóan publikált további adatokat.

A PRAC elismerte, hogy néhány vizsgálat a szív- és érrendszeri események megnövekedett kockázatát igazolja a tesztoszteronnal kezelt férfiaknál. A PRAC megállapította, hogy a számos más megfigyeléses vizsgálatból, klinikai vizsgálatból, valamint a randomizált klinikai vizsgálatok metaanalíziséből származó eredmények nem nyújtanak bizonyítékot a tesztoszteron és a szív- és érrendszeri események közötti kapcsolatra vonatkozóan. Az újabban publikált vizsgálatok (*Baillargeon et al., 2014<sup>6</sup>; Corona et al., 2014<sup>7</sup>; Tan et al., 2014<sup>8</sup>; Hildreth et al., 2013<sup>9</sup>*), amelyeknek a célja a szív- és érrendszeri események kockázatának tesztoszteron-kezeléssel együtt történő vizsgálata volt, nem számolnak be ennek a kockázatnak a növekedéséről. A RHYME vizsgálat, ami a tesztoszteron-kezelés (két évesnél hosszabb) és a hipogonadizmusban szenvedő férfiak prosztatájának egészsége közötti kapcsolatot értékelő, hat európai országban elvégzett megfigyeléses nyilvántartási vizsgálat volt, szintén úgy tekintett az egészségügyi eredményekre, mint másodlagos végpontokra. Az eredmények arra utalnak, hogy a prosztatadaganat és a szív- és érrendszeri események gyakorisága a várt tartományban volt, és nem volt bizonyíték a megnövekedett kockázatra a kezelt betegekénél, a kezeletlen betegekhez viszonyítva.

A vizsgálatokat és azok korlátait a jelenleg rendelkezésre álló átfogó bizonyítékokkal együtt vizsgálták.

Összességében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a szakirodalomban szereplő eredmények nem tanúskodnak következetesen a szív- és érrendszeri események megnövekedett kockázatáról, és nem erősítik meg a tesztoszteron-kezeléssel összefüggő szív- és érrendszeri események megnövekedett kockázatának jelét. Ezért figyelembe véve az adatok összességét úgy ítélik meg, hogy a tesztoszteron alkalmazásával összefüggő szív- és érrendszeri események megnövekedett kockázatának jele továbbra is gyenge és nem meggyőző. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai várhatóan folytatják a szív- és érrendszeri események monitorozását, és a folyamatban lévő vizsgálatok eredményeit várhatóan tükrözni fogják a frissített Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések, amennyiben rendelkezésre állnak. A bizottság elismerte az életkortól függő hipogonadizmus tesztoszteronnal történő kezelésére vonatkozóan rendelkezésre álló információk korlátozottságát, valamint a referencia hiányát is. A megfelelő biztonságossági és hatékonysági adatok biztosítására ebben a betegcsoportban további vizsgálatokra lesz szükség.

Közismert, hogy a súlyos szív-, máj- vagy veseelégtelenségben, vagy iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegekénél a tesztoszteronnal végzett kezelés súlyos szövődeményeket okozhat, olyan jellemző tünetekkel mint az ödéma, kongesztív szívelégtelenséggel vagy anélkül. Ebben az esetben a

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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)

<sup>8</sup> 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>

<sup>9</sup> 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.

kezelést azonnal fel kell függeszteni. A PRAC azt is elismerte, hogy a tesztoszteron közvetett vagy közvetlen hatással lehet a szív- és érrendszerre: az alacsony tesztoszteronszint növeli a metabolikus szindróma kockázatát, ami potenciálisan növelheti a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatát. Másrészt, a tesztoszteron serkenti a vörösvértestek proliferációját, ami elméletileg növelheti a tromboembóliás események kockázatát. A jelenlegi ismeretek alapján a PRAC azt javasolta, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai folytassák a szív- és érrendszeri/vénás tromboembóliás események és a tesztoszteron szintje közötti kapcsolat lehetséges mechanizmusainak vizsgálatát, és erről a következő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések alkalmával nyújtsanak be jelentést.

A tesztoszteron óvatosan alkalmazandó magas vérnyomásban szenvedő férfiaknál, és a tesztoszteronszinteket a kiindulási időpontban, valamint a kezelés során folyamatosan, rendszeres időközönként ellenőrizni kell annak biztosítására, megfelelő-e az alkalmazott dózis. Ráadásul a 65 évesnél idősebb betegeknek a tesztoszteron használatának hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait arra kéri, hogy vizsgálják meg, és a következő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések alkalmával nyújtsanak be jelentést ezeknek a készítményeknek az alkalmazásáról ennél a betegcsoportnál, és ítélik meg, hogy a szövődmények jellege hasonló-e más korcsoportokéhoz.

A következő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentésben benne lesz a közös adatszárasi időpont (DLP) minden, tesztoszteron tartalmú készítményt illetően a 2015. december 31-i időpontra vonatkozóan.

A fent tárgyaltak alapján a PRAC indokoltan ítélte meg, hogy tükrözze minden, az Európai Unióban engedélyezett tesztoszteron tartalmú készítmény terméktájékoztatójában, hogy a tesztoszteron felírásának a hipogonadizmus kezelésére a klinikai jellemzők és a biokémiai vizsgálatok megerősítésén kell alapulnia. A terméktájékoztatóba be kell kerülnie a kardiovaszkuláris biztonságról és a jól dokumentált vérrendszeri mellékhatásokról szóló információknak, mert ezek hozzájárulhatnak a szív- és érrendszeri kockázathoz. Nem szabad megfelekedni arról sem, hogy az idős, 65 év feletti betegekről korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, és ennek minden tesztoszteron tartalmú készítmény terméktájékoztatójának figyelmeztető pontjában szerepelnie kell.

## **A PRAC ajánlás indoklása**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a tesztoszteron tartalmú készítményekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A bizottság figyelembe vette azokat a vizsgálatokat, amelyek fokozták az aggodalmakat a tesztoszteron-kezeléssel összefüggő szív- és érrendszeri (CV) események megnövekedett kockázatával kapcsolatban, valamint a klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses vizsgálatokból, metaanalízisekből rendelkezésre álló adatokat, valamint a forgalomba hozatal utáni időszakból származó adatokat és a további publikált adatokat.
- A bizottság megállapította, hogy a rendelkezésre álló adatok nem igazolják következetesen a szív- és érrendszeri események megnövekedett kockázatát a tesztoszteronnal végzett kezelés alatt.
- A PRAC megállapította, hogy néhány vizsgálatnak metodológiai korlátai vannak. Néhány vizsgálat fokozott kockázatot igazolt, míg mások nem utalnak kockázatra, ezért nem erősítették meg a jelet.

- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatok összessége alapján a tesztoszteron-kezeléssel összefüggő szív- és érrendszeri események feltételezhető kockázata csak egy gyenge jel marad. A PRAC megállapította, hogy más vizsgálatok is rendelkezésre fognak állni.
- A bizottság elismerte az életkortól függő hipogonadizmus tesztoszteronnal történő kezelésére vonatkozóan rendelkezésre álló információk korlátozottságát, valamint a referenciaértékek hiányát is. A megfelelő biztonságossági és hatékonysági adatok biztosítására ebben a betegcsoportban további vizsgálatokra lesz szükség.
- A bizottság egyetértett abban, hogy indokolt az összes tesztoszteron tartalmú készítmény terméktájékoztatójában tükrözni az aktuális ismereteket a tesztoszteron-kezeléssel összefüggő szív- és érrendszeri kockázatokról és az alkalmazási előírás 4.1 pontjában (terápiás javallatok), 4.4 pontjában (figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések) és 4.8 pontjában (nemkívánatos hatások) szereplő ajánlott változtatásokról.
- A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedélyek tulajdonosainak szükséges fokozott figyelemmel kísérniük a kardiovaszkuláris kockázatot, és a következő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentésben megvitatniuk az eredményeket, beleértve a vénás tromboembóliás eseményeket, a lehetséges mechanizmus(oka)t és az alkalmazási mintákat, valamint a 65 év feletti betegeknel fellépő szövődményeket.

A fentiek tükrében a PRAC javasolta a tesztoszteron tartalmú készítmények esetében a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását (lásd: I. melléklet), amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató vonatkozó részeit a III. melléklet tartalmazza, a PRAC ajánlás IV. mellékletében szereplő feltételek mellett.

A PRAC ennek eredményeképpen megállapította, hogy a tesztoszteron tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a forgalomba hozatali engedélyek feltételei mellett, ha figyelembe veszik a terméktájékoztató ajánlott módosításait.

## **2 – A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata**

A PRAC ajánlás áttekintése után a CMDh egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával.

A CMDh ugyanakkor arra a véleményre jutott, hogy a betegtájékoztató módosítására van szükség annak érdekében, hogy a betegek számára javítsák annak egyértelműségét, hogy meg kell mondaniuk orvosuknak, ha magas a vérnyomásuk, és azt is, ha magas vérnyomással kezelik őket. A betegtájékoztató 2. részében ennek megfelelően módosult a szövegezés, a III. mellékletben leírtak szerint.

### **CMDh megállapodás**

A CMDh megvizsgálta a PRAC 2014. október 9-i ajánlását a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján, és egyezsége jutott a tesztoszteron tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosításáról vagy adott esetben visszavonásáról, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató vonatkozó részeit a III. melléklet tartalmazza, a IV. mellékletben szereplő feltételek mellett.

A megállapodás végrehajtására vonatkozó ütemtervet az V. melléklet tartalmazza.