

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas, nustčius tam tikras jų galiojimo sąlygas, bei išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Mokslinės išvados ir išsamus PRAC rekomendacijos ir komiteto nuomonės skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) apsvarstė toliau pateikiamą Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomendaciją dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono.

1 – PRAC rekomendacija

PRAC mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Testosteronas – tai androgeninis hormonas, kurį išskiria sėklidžių Leidigo ląstelės. Jis itin svarbus vyrų reprodukcinės sistemos, kaip antai sėklidžių ir prostatos, audinių bei antrinių lytinių požymių, pvz., padidėjusios raumenų ir kaulų masės ir kūno plaukų augimo, vystymuisi (*Dollery et al., 1991*¹).

Vyrų hipogonadizmas – tai įgimtas arba įgytas sindromas, kuriuo sergant dėl sutrikusios pogumburio-hipofizės-sėklidžių (PHT) ašies funkcijos sėklidės nepagamina fiziologinės testosterono ir spermatozoidų koncentracijos.

Hipogonadizmas vertinamas kaip pirminis sėklidžių funkcijos nepakankamumas, jeigu jį sukelia sėklidžių veiklos sutrikimas, ir kaip antrinis sėklidžių funkcijos nepakankamumas, jeigu jį sukelia pogumburio arba hipofizės sutrikimas. Klinikiniai simptomai priklauso nuo amžiaus, kai pasireiškia androgenų trūkumas. Jeigu hipogonadizmas išsivysto iki lytinės brandos, pvz., kai šį sutrikimą lemia genetinė liga, vyrams būdingos eunuchoidinės kūno proporcijos, vėluojantys lytiniai požymiai ir aukštas balso tonas. Šie simptomai ne tokie ryškūs, kai hipogonadizmas išsivysto lytiškai subrendus; tuomet pasireiškia susilpnėjusi lytinė funkcija, nevaisingumas, sumažėjusi energija, prasta nuotaika, lengvos formos anemija, sumažėjęs raumenų tūris ir stiprumas, padidėjęs kūno riebalų kiekis ir KMI ir kt. (endokrinologų draugijos gairės).

Pagrindinis testosterono terapijos tikslas (TT) – pasiekti normalią fiziologinę testosterono koncentraciją siekiant palengvinti hipogonadizmo simptomus, kaip antai susilpnėjusią lytinę funkciją, nevaisingumą, sumažėjusią energiją, prastą nuotaiką, lengvos formos anemiją, sumažėjusį raumenų tūrį ir stiprumą, padidėjusį kūno riebalų kiekį ir kūno masės indeksą (KMI) bei fiziologinius sutrikimus. Be testosterono, alternatyvų vyrų hipogonadizmui gydyti nėra (*Buvat et al., 2013*²).

Testosteroną, kaip ir kitus androgenus ir anabolinius steroidus, pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, inkstų arba kepenų veiklos sutrikimų, sergantiems epilepsija, migrena, cukriniu diabetu ar kitomis ligomis, kurios gali pasunkėti dėl skysčių kaupimosi ar edemos, kuriuos gali sukelti šis hormonas, reikia vartoti atsargiai.

Susirūpinimas kilo dėl galimo padidėjusio širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, būtent miokardo infarkto, pavojaus testosteronu gydomų vyrų, kuriems prieš tai buvo diagnozuota širdies liga, grupėje (*Finkle et al., 2014*³; *Vigen et al., 2013*⁴ and *Xu et al., 2013*⁵). Todėl, siekiant peržiūrėti vaistinių

¹ Dollery C, Boobis AR, Burley D, Davies DM, 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.

preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono, naudos ir rizikos santykį, inicijuota Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatyta kreipimosi procedūra.

Į šią PRAC atliekamą peržiūrą buvo įtraukti visi Europos Sąjungoje patvirtinti vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra testosterono. Visi jie buvo įregistruoti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis ir tiekiami skirtingomis farmacinėmis formomis, t. y. į raumenis švirkščiamo tirpalo, geriamųjų kapsulių, odos gelio, odos tirpalo ir transderminio pleistro forma.

PRAC peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, stebėjimo tyrimų, metaanalizių, po vaistų pateikimo rinkai surinktus ir kitus publikuotus duomenis apie su testosterono terapija siejamą riziką širdies ir kraujagyslių sistemai.

PRAC pripažino, kad iš kai kurių tyrimų matyti, jog testosteronu gydomiems vyrams kyla didesnis širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojus. PRAC atkreipė dėmesį, jog kelių kitų stebėjimo tyrimų, klinikinių tyrimų ir atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalizės rezultatai nepatvirtina testosterono sąsajos su širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniais. Pavyzdžiui, atliekant neseniai paskelbtus tyrimus (*Baillargeon et al., 2014⁶; Corona et al., 2014⁷; Tan et al., 2014⁸; Hildreth et al., 2013⁹*), kurių tikslas buvo įvertinti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojų taikant TT, šio pavojaus padidėjimo nenustatyta. Atliekant tyrimą RHYME – registro duomenimis pagrįstą stebėjimo tyrimą, kuris buvo vykdomas 6 Europos šalyse ir kurio metu buvo vertinama TT (taikytos dvejus metus) sąsaja su pasekmėmis hipogonadizmu sergančių vyrų prostatos būklei, taip pat, kaip antrinės vertinamosios baigtys, buvo vertinamos gydymo pasekmės. Rezultatai leidžia manyti, kad prostatos vėžio bei širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rodikliai neperžengė numatyto intervalo ribų, o duomenų, kurie patvirtintų, kad testosteronu gydomiems pacientams kyla didesnis pavojus, nei negydomiems, nenustatyta.

Tyrimai ir jų trūkumai buvo svarstomi kartu su visais lig šiol surinktais įrodymais.

Apskritai PRAC priėjo prie išvados, kad literatūroje aprašyti tyrimų rezultatai nuosekliai neįrodo padidėjusio širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojaus ir nepatvirtina padidėjusio su TT siejamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojaus požymių. Todėl, atsižvelgdamas į visus duomenis, komitetas nusprendė, kad su testosterono vartojimu siejamo padidėjusio pavojaus širdies ir kraujagyslių sistemai požymiai tebėra neįtikinami ir neįtikimi. Tikimasi, kad rinkodaros leidimo turėtojai toliau stebės širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius, ir kad užbaigus šiuo metu tebevykdomus tyrimus, jų rezultatai bus pateikti periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose (PSUR). Komitetas pripažino, kad informacijos apie TT, kuri taikoma sergant su amžiumi susijusiu hipogonadizmu, yra nedaug ir kad šiuo klausimu taip pat trūksta pamatinių reikšmių. Siekiant sukaupti atitinkamų saugumo ir veiksmingumo duomenų šioje pacientų populiacijoje, reikės atlikti daugiau tyrimų.

Žinoma, kad pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus širdies, kepenų ar inkstų nepakankamumas arba išeminė širdies liga, gydymas testosteronu gali sukelti sunkių komplikacijų, kurios pasireiškia edema su staziniu širdies nepakankamumu ir be jo. Tokiu atveju gydymą būtina nedelsiant nutraukti. PRAC taip pat pripažino, kad testosteronas gali turėti ir tiesioginį, ir netiesioginį poveikį širdies ir

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.

kraujagyslių sistemai: esant sumažėjusiam testosterono kiekiui, didėja metabolinio sindromo, kuris gali padidinti nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojų, rizika. Kita vertus testosteronas skatina raudonųjų kraujo kūnelių proliferaciją, o tai teoriškai gali padidinti tromboembolinių reiškinių pavojų. Atsižvelgdamas į šiuo metu turimas žinias, PRAC rekomendavo rinkodaros leidimo turėtojams išsamiau ištirti galimą širdies ir kraujagyslių sistemos ir (arba) venų tromboembolijos reiškinių ir testosterono kiekio sąsajos mechanizmą ir pateikti rezultatus kitame PSUR.

Testosteroną reikia atsargiai vartoti hipertenzija sergantiems vyrams, o siekiant įsitikinti, kad pacientas vartoja tinkamą vaisto dozę, testosterono kiekį reikia tikrinti tiek prieš pradedant gydymą, tiek nuolat gydymo laikotarpiu. Be to, duomenų apie testosterono saugumą ir veiksmingumą gydant vyresnius kaip 65 metų pacientus sukaupta nedaug. Rinkodaros leidimo turėtojų prašoma ištirti ir kitame PSUR pateikti informaciją apie šių preparatų vartojimą šioje pacientų populiacijoje bei aptarti, ar šioje amžiaus grupėje nustatyti nepageidaujamų reiškinių ypatumai yra panašūs į kitų amžiaus grupių.

Rengiant kitą PSUR, visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono, galutinio duomenų įrašymo terminas (DLP) bus tas pats, t. y. 2015 m. gruodžio 31 d.

Remdamasis visa pirmiau aptarta informacija, PRAC laikėsi nuomonės, jog būtų pagrįsta visų Europos Sąjungoje patvirtintų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono, preparato informaciniuose dokumentuose nurodyti, kad testosteronas turėtų būti išrašomas nuo hipogonadizmo tik patvirtinus klinikinius požymius ir atlikus biocheminius tyrimus. Į preparato informacinius dokumentus reikia įtraukti informaciją apie saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai, taip pat išsamiai dokumentuotas nepageidaujamas kraujotakos sistemos reakcijas, kurios gali padidinti pavojų širdies ir kraujagyslių sistemai. Taip pat komitetas laikėsi nuomonės, kad į informacinius dokumentus reikia įtraukti informaciją apie tai, kad duomenų, susijusių su vyresniais kaip 65 metų senyvais pacientais, yra nedaug ir tokią informaciją taip pat pateikti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono, preparato informacinių dokumentų įspėjimų skyriuose.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono;
- komitetas apsvarstė tyrimus, kurių metu buvo iškelti nerimą keliantys klausimai dėl padidėjusios su TT siejamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizikos bei pateiktus turimus klinikinių tyrimų, stebėjimo tyrimų, metaanalizių, po pateikimo rinkai surinktus ir kitus publikuotus duomenis;
- komitetas atkreipė dėmesį, kad turimi duomenys nuosekliai neįrodo padidėjusio širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojaus taikant TT.
- PRAC atkreipė dėmesį, kad kai kurie tyrimai turi metodologinių trūkumų. Kai kuri tyrimai rodo padidėjusį pavojų, o kiti tokio pavojaus nerodo, todėl ir nepatvirtina padidėjusio pavojaus požymių;
- PRAC priėjo prie išvados, kad, remiantis visais šiuo metu turimais duomenimis, numanomas širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojus taikant TT tebėra nereikšmingas. PRAC atkreipė dėmesį, kad bus atlikta kitų tyrimų.

- Komitetas pripažino, kad informacijos apie TT, kuri taikoma sergant su amžiumi susijusiu hipogonadizmu, yra nedaug ir kad šiuo klausimu taip pat trūksta pamatinių reikšmių. Siekiant sukaupti atitinkamų saugumo ir veiksmingumo duomenų šioje pacientų populiacijoje, reikės atlikti daugiau tyrimų.
- komitetas sutarė, jog būtų pagrįsta į visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono, preparato informacinius dokumentus įtraukti esamas žinias apie riziką širdies ir kraujagyslių sistemai taikant TT ir rekomendavo keisti preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyrių („Terapinės indikacijos“), 4.4 skyrių („Įspėjimai ir atsargumo priemonės“) ir 4.8 skyrių („Nepageidaujamas poveikis“);
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, jog reikia, kad visi rinkodaros leidimo turėtojai atidžiai stebėtų pavojų širdies ir kraujagyslių sistemai ir kitame PSUR aptartų nustatytus atvejus, įskaitant venų tromboembolijos reiškinius, ir galimą (-us) mechanizmą (-us), taip pat vaisto vartojimo ypatumus ir nepageidaujamus reiškinius vyresnių kaip 65 metų pacientų populiacijoje;

atsižvelgdamas į tai, kas nurodyta pirmiau, PRAC rekomendavo keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono (žr. I priedą), rinkodaros leidimų sąlygas; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami PRAC rekomendacijos III priede, o rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos išdėstytos IV priede.

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad įvykdžius rinkodaros leidimų galiojimo sąlygas ir atsižvelgus į rekomenduotus preparato informacinių dokumentų pakeitimus, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas.

I šsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritarė bendroms mokslinėms išvadoms ir priežastims, kuriomis ši rekomendacija buvo pagrįsta.

Tačiau CMD(h) laikėsi nuomonės, jog reikia iš dalies pakeisti pakuotės lapelį, kad pacientams būtų aiškiau, jog jie turi pasakyti gydytojui, jeigu jų kraujospūdis padidėjęs, taip pat jeigu jiems taikomas gydymas nuo padidėjusio kraujospūdžio. Pakuotės lapelio 2 skyriaus formuluotė buvo atitinkamai iš dalies pakeista, kaip išdėstyta III priede.

CMD(h) susitarimas

Apsvarsčiusi PRAC 2014 m. spalio 9 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) sutarė dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra testosterono, rinkodaros leidimų sąlygų keitimo; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede, o rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos išdėstytos IV priede.

Šio susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis pateikiamas V priede.