

## II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām, un detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no *PRAC* rekomendācijām**

## Zinātniskie secinājumi un detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no PRAC rekomendācijām

CMDh izskatīja turpmāk aprakstīto PRAC rekomendāciju par testosteronu saturošām zālēm.

### 1 – PRAC rekomendācija

#### PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Testosterons ir androgēns hormons, ko sekretē sēklinieku Leidiga šūnas. Šis hormons ir nepieciešams, lai attīstītos vīriešu reproduktīvie audi, piemēram, sēklinieki un prostata, kā arī lai veidotos sekundārās dzimumzīmes, piemēram, palielinātos muskuļu un kaulu masa un augtu apmatojums (*Dollery et al., 1991*<sup>1</sup>).

Hipogonādisms vīriešiem ir iedzimts vai iegūts sindroms, kad sēklinieki nespēj ražot testosteronu un spermatozoīdus fizioloģiskā līmenī, jo ir hipotalāma–hipofīzes–sēklinieku (HPT) ass darbības traucējumi.

Hipogonādismu klasificē primārā sēklinieku mazspējā, kas rodas sēklinieku darbības traucējumu dēļ, un sekundārā sēklinieku mazspējā, kas rodas hipotalāma vai hipofīzes darbības traucējumu dēļ. Klīniskie simptomi ir atkarīgi no vecuma, kad sākas androgēnu deficīts. Ja hipogonādisms attīstās pirms pubertātes, t. i., kā daļa no ģenētiskas saslimšanas, vīriešiem būs raksturīga einuhoidāla ķermeņa uzbūve, sekundāro dzimumzīmju aizkavēšanās un augsts balss tonis. Ja hipogonādisms attīstās pēc pubertātes, simptomi ir mazāk specifiski un tos raksturo samazināta seksuālā funkcija, neauglība, samazināta enerģija, depresīvs garastāvoklis, nedaudz izteikta anēmija, samazināts muskuļu apjoms un spēks, palielināts ķermeņa tauku daudzums un ķermeņa masas indekss (KMI) (Endokrinologu biedrības vadlīnijas).

Testosterona terapijas (TT) galvenais mērķis ir sasniegt normālu, fizioloģisku testosterona līmeni organismā, lai mazinātu hipogonādisma simptomus, piemēram, samazinātu seksuālo funkciju, neauglību, samazinātu enerģiju, depresīvu garastāvokli, nedaudz izteiktu anēmiju, samazinātu muskuļu apjomu un spēku, palielinātu ķermeņa tauku daudzumu un KMI un psiholoģiskos traucējumus. Vīriešu hipogonādisma ārstēšanā testosteronam nav alternatīvas (*Buvat et al., 2013*<sup>2</sup>).

Pacientiem ar sirds un asinsvadu slimībām, nieru vai aknu mazspēju, epilepsiju, migrēnu, cukura diabētu vai citām slimībām, ko var pasliktināt iespējama šķidrumsa aizture vai tās izraisīta tūska, testosterons, kā arī citi androgēni un anaboliskie steroīdi jālieto uzmanīgi.

Attiecībā uz vīriešiem, kuri ārstēti ar testosteronu un kuriem iepriekš bijusi sirds slimība, tika izteiktas bažas par iespējamu kardiovaskulāro notikumu riska palielinājumu, proti, miokarda infarktu (*Finkle et al., 2014*<sup>3</sup>; *Vigen et al., 2013*<sup>4</sup> and *Xu et al., 2013*<sup>5</sup>). Tādēļ atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam tika uzsākta pārvērtēšana, lai izvērtētu testosteronu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību.

<sup>1</sup> 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

<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.

Šajā PRAC veiktajā pārskatā tika iekļautas visas Eiropas Savienībā apstiprinātās testosteronu saturošās zāles. Visas zāles bija reģistrētas atsevišķās valstīs. Zāles ir pieejamas dažādās zāļu formās — šķīdums intramuskulārai injekcijai, iekšķīgi lietojamas kapsulas, uz ādas lietojams gēls, uz ādas lietojams šķīdums un transdermāls plāksteris.

PRAC pārskatīja visus pieejamos klīnisko pētījumu, novērošanas pētījumu, metaanalīžu un pēcreģistrācijas datus, kā arī pēc tam publicētos datus par kardiovaskulāro risku saistībā ar testosterona terapiju.

PRAC atzina, ka dažos pētījumos ar testosteronu ārstētiem vīriešiem pierādīts palielināts kardiovaskulāro notikumu risks. PRAC atzīmēja, ka ar dažu citu novērošanas pētījumu, klīnisko pētījumu rezultātiem, kā arī nejaušinātu klīnisko pētījumu metaanalīzi nevar pierādīt saistību starp testosteronu un kardiovaskulāriem notikumiem. Piemēram, nesēn publicētajos pētījumos (*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>*), kuru mērķis bija pētīt kardiovaskulāro risku TT laikā, netika ziņots par šā riska palielinājumu. Vēl 6 Eiropas valstīs veica RHYME (*Registry of Hypogonadism in Men*) pētījumu, kas bija reģistra pētījums, kurā vīriešiem ar hipogonādismu vērtēja saistību starp TT (divu gadu laikā) un prostatas veselības stāvokli, kā arī kā sekundāros galapunktus vērtēja vispārējo veselības stāvokli. Rezultātos redzams, ka prostatas vēža un kardiovaskulāro notikumu biežums bija paredzamajā diapazonā un, salīdzinot ārstētus un neārstētus pacientus, nebija pierādījumu par palielinātu risku.

Šie pētījumi un to ierobežojumi tika izskatīti kopā ar līdz šim pieejamiem kopējiem pierādījumiem.

Kopumā PRAC secināja, ka literatūras datus nav konsekventi novērojams palielināts kardiovaskulāro notikumu risks, kā arī nav apstiprināti signāli par palielinātu kardiovaskulāro notikumu risku saistībā ar testosterona terapiju. Tādēļ, ņemot vērā visus datus, tiek uzskatīts, ka signāls par palielinātu kardiovaskulāro risku saistībā ar testosterona lietošanu joprojām ir vājš un nepārlicieošs. Paredzams, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki turpinās novērot kardiovaskulāros notikumus, tāpat sagaidāms, ka periodiski atjaunināmajos ziņojumos par zāļu drošumu (*PSUR*), kad tie būs pieejami, tiks attēloti šobrīd notiekošo pētījumu rezultāti. Komiteja atzina, ka par hipogonādisma, kas saistīts ar vecumu, ārstēšanu ar testosteronu ir pieejama ierobežota informācija un trūkst atsauču. Lai šajā pacientu populācijā nodrošinātu nozīmīgus datus par efektivitāti un drošumu, nepieciešami turpmāki pētījumi.

Ir zināms, ka pacientiem ar smagu sirds, aknu vai nieru mazspēju vai išēmisku sirds slimību ārstēšana ar testosteronu var radīt nozīmīgas komplikācijas, ko raksturo tūska ar vai bez sastrēguma sirds mazspējas. Šādos gadījumos ārstēšana ir nekavējoties jāpārtrauc. PRAC vēl atzina, ka testosterons var gan tieši, gan netieši iedarboties uz sirds un asinsvadu sistēmu — zems testosterona līmenis palielina metabolā sindroma risku, kas savukārt var potenciāli palielināt nevēlamu kardiovaskulāro notikumu blakusparādību risku. No otras puses, testosterons stimulē eritrocītu proliferāciju, kas teorētiski var palielināt trombembolijas notikumu risku. Ņemot vērā pašlaik zināmos datus, PRAC ieteica reģistrācijas apliecības īpašniekiem turpināt pētīt iespējamo saistības mehānismu starp kardiovaskulārajiem/venozajiem trombembolijas notikumiem un testosterona līmeni, kā arī nākamajā PSUR ziņot par rezultātiem.

<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.

Vīriešiem ar hipertensiju testosterons ir jālieto uzmanīgi un, lai nodrošinātu ievadītās devas atbilstību, testosterona līmenis jānovēro gan ārstēšanas sākumā, gan ārstēšanas laikā ar regulāriem intervāliem. Turklāt pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, testosterona lietošanā efektivitātes un drošuma pieredze ir ierobežota. Reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāpēta šo zāļu lietošana šajā pacientu populācijā, jāziņo par to nākamajā *PSUR* un jāizvērtē, vai nevēlamās blakusparādības ir salīdzināmas ar blakusparādībām citās vecuma grupās.

Nākamajā *PSUR*, 2015. gada 31. decembrī, visām testosteronu saturošām zālēm būs kopīgs *DLP* (datu apkopošanas brīdis).

Pamatojoties uz iepriekš apspriesto, *PRAC* uzskatīja, ka ir pamatojums visu Eiropas Savienībā reģistrēto testosteronu saturošo zāļu aprakstos atspoguļot, ka testosterona nozīmēšana hipogonādisma gadījumos ir jāpamato gan ar apstiprinātām klīniskām pazīmēm, gan bioķīmiskām pārbaudēm. Zāļu aprakstā ir jāiekļauj informācija par kardiovaskulāro drošību un labi dokumentētām asinsvadu sistēmas nevēlamām blakusparādībām, kas var palielināt kardiovaskulāro risku. Turklāt, tā kā par gados vecākiem pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, pieejami ierobežoti dati, tas ir jāapraksta visu testosteronu saturošo zāļu apraksta brīdinājuma sadaļā.

## ***PRAC* rekomendāciju pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru par testosteronu saturošām zālēm;
- Komiteja izskatīja pētījumus, kas palielināja bažas par palielināto risku saistībā ar testosterona terapiju, un iesniegtos pieejamos datus no klīniskajiem pētījumiem, novērojuma pētījumiem, metaanalīzēm, pēcreģistrācijas datiem un turpmāk publicētos datus;
- Komiteja atzīmēja, ka pieejamos datus netiek konsekventi norādīts palielināts sirds un asinsvadu slimību risks testosterona terapijas laikā;
- *PRAC* atzīmēja, ka dažos pētījumos ir izmantota ierobežota metodoloģija. Dažos pētījumos ir aprakstīts palielināts risks, bet dažos nav norāžu par risku, tādēļ signāls nav apstiprināts.
- *PRAC* secināja, ka, pamatojoties uz pašlaik pieejamo datu kopumu, ierosinātais kardiovaskulāro notikumu risks saistībā ar testosterona terapiju joprojām ir vājš signāls. *PRAC* atzīmēja, ka kļūs pieejami citi pētījumi.
- Komiteja atzina, ka par hipogonādisma saistībā ar vecumu ārstēšanu ar testosteronu ir pieejama ierobežota informācija un trūkst atsauču. Lai šajā pacientu populācijā nodrošinātu nozīmīgus datus par efektivitāti un drošumu, nepieciešami turpmāki pētījumi.
- Komiteja piekrita, ka visu testosteronu saturošu zāļu aprakstos ir pamatojums atspoguļot pašlaik zināmo informāciju par kardiovaskulāro risku saistībā ar testosterona terapiju, un ieteica veikt izmaiņas zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā (terapeitiskās indikācijas), 4.4. apakšpunktā (īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā), kā arī 4.8. apakšpunktā (nevēlamās blakusparādības).
- *PRAC* vēl secināja, ka visiem reģistrāciju apliecību īpašniekiem ir rūpīgi jānovēro kardiovaskulārais risks, kā arī nākamajā *PSUR* jāapspiež rezultāti, tostarp vēnu trombemboliju notikumi un iespējamais(-ie) mehānisms(-i), lietošanas modeļi un nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem.

Ņemot vērā iepriekšteikto, *PRAC* ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecībās testosteronu saturošām zālēm (sk. I pielikumu), kurām attiecīgās zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas sadaļas ir izklāstītas III pielikumā un uz kurām attiecas nosacījumi, kas izklāstīti *PRAC* ieteikuma IV pielikumā.

Rezultātā *PRAC* nolēma, ka testosteronu saturošām zālēm ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ievērojot reģistrāciju apliecību noteikumus un ņemot vērā ieteiktos zāļu apraksta grozījumus.

## **2 – Detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no *PRAC* rekomendācijām**

Izskatot *PRAC* rekomendācijas, *CMDh* piekrita vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un rekomendāciju pamatojumam.

Tomēr *CMDh* uzskatīja, ka lietošanas instrukcijā ir nepieciešams uzlabojums, lai pacientiem skaidrāk norādītu, kas jāsaka ārstam paaugstināta asinsspiediena gadījumā, bet arī tad, ja pacientiem tiek ārstēts augsts asinsspiediens. Formulējums ir attiecīgi labots III pielikumā aprakstītajā lietošanas instrukcijas 2. apakšpunktā.

### ***CMDh* vienošanās**

Izskatot *PRAC* 2014. gada 9. oktobra rekomendācijas atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 107k. panta 1. un 2. punktiem, *CMDh* panāca vienošanos par izmaiņām testosteronu saturošu zāļu reģistrācijas apliecībās, kuru attiecīgās zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas sadaļas ir aprakstītas III pielikumā un atbilstoši IV pielikumā aprakstītajiem noteikumiem.

Šis vienošanās ieviešanas laika grafiks ir izklāstīts V pielikumā.