

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniami oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Wnioski naukowe oraz szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CMDh rozważyła poniższe zalecenie PRAC dotyczące produktów leczniczych zawierających testosteron:

1 — Zalecenie PRAC

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przez PRAC

Testosteron to hormon androgenowy wydzielany przez komórki Leydiga w jądrach. Jest to hormon niezbędny do rozwoju męskich tkanek rozrodczych, takich jak tkanki jądra i gruczołu krokowego, oraz do stymulacji rozwoju drugorzędowych cech płciowych, takich jak zwiększona masa mięśniowa i kostna oraz wzrost owłosienia ciała (*Dollery i wsp., 1991¹*).

Hipogonadyzm u mężczyzn to zespół wrodzony lub nabyty, w przebiegu którego jądra nie produkują fizjologicznej ilości testosteronu ani plemników ze względu na zakłócenie działania osi podwzgórze-przysadka mózgowa-jądra (ang. *hypothalamic-pituitary-testicular axis*, HPT).

Hipogonadyzm zakwalifikowano jako pierwotną niewydolność jąder w przypadku występowania problemu w jądrach oraz wtórną niewydolność jąder w przypadku występowania problemu w podwzgórze lub w przysadce mózgowej. Objawy kliniczne zależą od wieku, w jakim wystąpił początek niedoboru androgenów. W przypadku wystąpienia hipogonadyzmu przed okresem dojrzewania, np. jako choroby genetycznej, mężczyźni wykazują proporcje eunuchoidalne wynikające z opóźnienia rozwoju drugorzędowych cech płciowych oraz wysoki ton głosu. Objawy są mniej swoiste w przypadku wystąpienia hipogonadyzmu po okresie dojrzewania i obejmują: zmniejszenie czynności seksualnej, niepłodność, zmniejszenie aktywności, pogorszenie nastroju, łagodną niedokrwistość, zmniejszenie masy i siły mięśniowej, zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej w ciele i wskaźnika BMI (wytyczne Endocrine Society).

Głównym celem leczenia testosteronem jest osiągnięcie prawidłowego, fizjologicznego stężenia testosteronu w celu złagodzenia objawów hipogonadyzmu, takich jak zmniejszenie czynności seksualnej, niepłodność, zmniejszenie aktywności, pogorszenie nastroju, łagodną niedokrwistość, zmniejszenie masy i siły mięśniowej, zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej w ciele i wskaźnika masy ciała (BMI) oraz zaburzenia psychiczne. W przypadku hipogonadyzmu u mężczyzn nie ma innych możliwości leczenia poza testosteronem (*Buvat i wsp., 2013²*).

Testosteron, podobnie jak inne androgeny i sterydy anaboliczne, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami układu krążenia, zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, padaczką, migreną, cukrzycą lub innymi schorzeniami, które mogą się nasilić w wyniku retencji płynów lub obrzęku.

¹ Dollery C, Boobis AR, Burley D, Davies DM, Davies DS, Harrison PI, Orme ML, Park BK, Goldberg LI (red.). 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.

Pojawiły się także obawy w związku z potencjalnym zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, czyli zawału mięśnia sercowego, u mężczyzn z występującą wcześniej chorobą serca przyjmujących testosteron (*Finkle i wsp., 2014*³; *Vigen i wsp., 2013*⁴ oraz *Xu i wsp., 2013*⁵). W związku z tym wszczęto procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, mającą na celu ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających testosteron.

Ocena przeprowadzona przez PRAC objęła wszystkie produkty lecznicze zawierające testosteron. Wszystkie produkty zostały zatwierdzone w drodze procedur krajowych i są dostępne w kilku postaciach farmaceutycznych: roztworu do wstrzykiwań domięśniowych, kapsułek doustnych, żelu do stosowania na skórę, roztworu do stosowania na skórę i systemu transdermalnego.

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych, badań obserwacyjnych, metaanaliz, danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz opublikowanych danych dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z leczeniem testosteronem.

PRAC przyznał, że niektóre badania wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u mężczyzn leczonych testosteronem. PRAC zauważył, że dane z kilku innych badań obserwacyjnych, klinicznych i metaanalizy randomizowanych badań klinicznych nie stanowią dowodu na związek pomiędzy testosteronem a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Przykładowo ostatnio opublikowane badania (*Baillargeon i wsp., 2014*⁶; *Corona i wsp., 2014*⁷; *Tan i wsp., 2014*⁸; *Hildreth i wsp., 2013*⁹), których celem była ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w wyniku leczenia testosteronem, nie potwierdziły zwiększenia tego ryzyka. Ponadto badanie RHYME, obserwacyjne badanie rejestru przeprowadzone w 6 krajach europejskich, oceniające związek pomiędzy leczeniem testosteronem (przez dwa lata) a wynikami badań prostaty u mężczyzn z hipogonadyzmem, uwzględniało również wyniki leczenia jako drugorzędowe punkty końcowe. Wyniki badań sugerują, że częstość występowania raka prostaty i zdarzeń sercowo-naczyniowych mieściła się w oczekiwanym zakresie, bez zwiększonego ryzyka u pacjentów leczonych w porównaniu z pacjentami nieleczonymi.

Zarówno badania, jak i ich ograniczenia, zostały uwzględnione wspólnie z wszystkimi dostępnymi danymi.

PRAC stwierdził, że dane pochodzące z piśmiennictwa nie wskazują jednoznacznie na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych ani nie dostarczają sygnałów o zwiększonym ryzyku wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych związanym z leczeniem testosteronem. Dlatego biorąc pod uwagę całość danych uznano, że sygnały dotyczące zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem testosteronu pozostają słabe i niejednoznaczne. Oczekuje się, że podmioty odpowiedzialne będą w dalszym ciągu kontrolować zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz że wyniki trwających badań zostaną uwzględnione w okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR), gdy tylko będą dostępne. Komitet potwierdził ograniczoną ilość dostępnych danych na temat leczenia testosteronem hipogonadyzmu związanego z wiekiem oraz brak wartości referencyjnych. Konieczne

³ Finkle i wsp. „Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men”. PLoS One. 2014.

⁴ Vigen i wsp. „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.

będzie przeprowadzenie dalszych badań w celu uzyskania istotnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w wymienionej grupie pacjentów.

Wiadomo, że u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, wątroby czy nerek lub z chorobą niedokrwinną serca leczenie testosteronem może prowadzić do poważnych powikłań w postaci obrzęku w połączeniu z zastoinową niewydolnością serca lub bez niej. W takim przypadku leczenie należy natychmiast przerwać. PRAC potwierdził również, że testosteron może mieć bezpośredni lub pośredni wpływ na układ krążenia. Małe stężenie testosteronu zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego, które potencjalnie może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z drugiej strony testosteron stymuluje proliferację czerwonych krwinek, co teoretycznie może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zatorowo-zakrzepowych. Biorąc pod uwagę dotychczasową wiedzę, PRAC zalecił podmiotom odpowiedzialnym przeprowadzenie dalszych badań dotyczących potencjalnego związku pomiędzy zdarzeniami sercowo-naczyniowymi/żylnymi zdarzeniami zatorowo-zakrzepowymi a stężeniem testosteronu, które powinny być zgłoszone w następnym PSUR.

U mężczyzn z nadciśnieniem testosteron należy stosować z zachowaniem ostrożności, a jego stężenie należy kontrolować w punkcie wyjściowym, a następnie w regularnych odstępach w czasie trwania leczenia w celu zapewnienia, że podawana jest odpowiednia dawka. Dodatkowo wiedza na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania testosteronu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczona. Podmioty odpowiedzialne zostały poproszone o zbadanie i zgłoszenie w następnym PSUR wyników dotyczących stosowania tych produktów w wymienionej grupie pacjentów oraz uwzględnienie informacji, czy profil zdarzeń niepożądanych jest porównywalny z profilem w innych grupach wiekowych.

Następny PSUR będzie zawierał datę zamknięcia zbierania danych (DLP) wspólną dla wszystkich produktów leczniczych zawierających testosteron — 31 grudnia 2015 r.

Na podstawie powyżej omówionych kwestii PRAC uznał za uzasadnione wprowadzenie do informacji o produkcie dla wszystkich produktów leczniczych zawierających testosteron zatwierdzonych do stosowania w Unii Europejskiej informacji, że przepisanie testosteronu w leczeniu hipogonadyzmu powinno być poparte zarówno cechami klinicznymi, jak i wynikami badań biochemicznych. Informacje dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i dobrze udokumentowanych reakcji niepożądanych, które mogą przyczynić się do ryzyka sercowo-naczyniowego, powinny zostać zawarte w informacji o produkcie. Dodatkowo z uwagi na ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u starszych pacjentów w wieku powyżej 65 lat informacja ta zostanie umieszczona w punkcie zawierającym ostrzeżenia w informacji o produkcie dla wszystkich produktów leczniczych zawierających testosteron.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających testosteron;
- Komitet rozpatrzył badania podkreślające obawy dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z leczeniem testosteronem oraz dostępne dane z badań klinicznych i obserwacyjnych, metaanaliz, dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz inne opublikowane dane;
- Komitet zauważył, że dostępne dane nie wykazują jednoznacznie zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie trwania leczenia testosteronem;

- PRAC uznał, że niektóre badania miały ograniczenia metodologiczne. Niektóre badania wykazały zwiększone ryzyko, podczas gdy inne nie sugerowały takiego ryzyka i w związku z tym nie potwierdziły sygnałów;
- PRAC stwierdził, że w oparciu o wszystkie dostępne dane sygnały dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z leczeniem testosteronem są słabe. PRAC zauważył, że dostępne będą wyniki innych badań;
- Komitet potwierdził ograniczoną ilość dostępnych danych na temat leczenia testosteronem hipogonadyzmu związanego z wiekiem oraz brak wartości referencyjnych. Konieczne będzie przeprowadzenie dalszych badań w celu uzyskania istotnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w wymienionej grupie pacjentów;
- Komitet uznał za uzasadnione wprowadzenie do informacji o produkcie dla wszystkich produktów leczniczych zawierających testosteron informacji odzwierciedlających obecną wiedzę na temat ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z leczeniem testosteronem i zalecił wprowadzenie zmian w punktach 4.1 (Wskazania do stosowania), 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.8 (Działania niepożądane) CHPL;
- PRAC stwierdził również, że istnieje potrzeba ścisłego kontrolowania ryzyka sercowo-naczyniowego przez podmioty odpowiedzialne oraz omówienia wyników, w tym dotyczących żylnych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i potencjalnych mechanizmów oraz wzorców stosowania leków, a także zdarzeń niepożądanych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, w następnym PSUR.

W związku z powyższym PRAC zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających testosteron (patrz aneks I), w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksie III, pod warunkami przedstawionymi w aneksie IV zalecenia PRAC.

W rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających testosteron pozostaje korzystny z zastrzeżeniem dotyczącym spełnienia warunków przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, a także z uwzględnieniem zalecanych zmian w informacji o produkcie.

2 — Szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

Jednak CMDh uznała za konieczne wprowadzenie zmian w ulotce dla pacjenta w celu poprawienia przejrzystości i uświadomienia pacjentom konieczności poinformowania lekarza o nadciśnieniu oraz ewentualnym leczeniu tego schorzenia. Do punktu 2 ulotki dla pacjenta wprowadzono stosowne zmiany przedstawione w aneksie III.

Postanowienie CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 9 października 2014 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh uzgodniła zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających testosteron, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki

produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksie III, pod warunkami przedstawionymi w aneksie IV.

Terminarz wprowadzania postanowienia w życie przedstawiono w aneksie V.