

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af
markedsføringstilladelserne på visse betingelser samt detaljeret
redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's
anbefaling**

Videnskabelige konklusioner samt detaljeret redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker) har gennemgået nedenstående anbefaling fra PRAC (Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning) om lægemidler indeholdende testosteron:

1 - PRAC's anbefaling

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Testosteron er et androgent hormon, der udskilles af Leydig-cellerne i testis. Dette hormon er essentielt for udviklingen af de mandlige reproduktive væv, såsom testis og prostata, og til udviklingen af sekundære seksuelle karakteristika, såsom øget muskel- og knoglemasse og vækst af kropsbehåring (*Dollery et al., 1991*¹).

Hypogonadisme hos mænd er en medfødt eller erhvervet syndrom, hvor testis ikke producerer fysiologiske mængder af testosteron og spermatozoer på grund af forstyrrelse i den hypotalamisk-hypofysære-testikulære akse (HPT).

Hypogonadisme inddeles i primært testikulært svigt forårsaget af problemer i testiklerne og sekundært svigt forårsaget af problemer i hypothalamus eller hypofysen. De kliniske symptomer afhænger af alderen ved androgenmanglens indsætten. Når hypogonadisme opstår før puberteten, f.eks. som følge af en arvelig sygdom, vil den pågældende mand få eunuklignende proportioner, forsinket udvikling af sekundære køns karakteristika og skinger stemme. Symptomerne er mindre specifikke ved hypogonadisme, der opstår efter puberteten, og karakteriseres af f.eks. nedsat seksuel funktion, infertilitet, nedsat energi, depression, let anæmi, nedsat muskelvolumen og -styrke, øget kropsvægt og legemsmasseindeks (BMI) (vejledningen fra Endocrine Society).

Hovedformålet med behandlingen med testosteron er at opnå et normalt fysiologisk niveau af testosteron for at afhjælpe symptomer på hypogonadisme, såsom nedsat seksuel funktion, infertilitet, nedsat energi, depression, let anæmi, nedsat muskelvolumen og -styrke, øget kropsvægt og BMI samt nedsat psykisk funktion. Der er ingen behandlingsalternativer til testosteron for hypogonadisme hos mænd (*Buvat et al., 2013*²).

Testosteron bør ligesom andre androgener og anabolske steroider anvendes med forsigtighed hos patienter med kardiovaskulære sygdomme, nedsat nyre- eller leverfunktion, epilepsi, migræne, diabetes mellitus eller andre sygdomme, der kan forværres ved opståen af væskeretention eller ødem.

Der er udtrykt bekymring for potentiel forhøjet risiko for kardiovaskulære hændelser, navnlig myokardieinfarkt, hos mænd med præeksisterende hjertesygdom ved behandling med testosteron (*Finkle et al, 2014*³; *Vigen et al, 2013*⁴ og *Xu et al, 2013*⁵). Der blev derfor indledt en indbringelse i

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.

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.

medfør af artikel 31 i direktiv 2000/83/EF med henblik på gennemgang af benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende testosteron.

Alle lægemidler, som indeholder testosteron, og som er godkendt i EU, var omfattet af denne gennemgang, der blev foretaget af PRAC. De er alle godkendt nationalt og findes som forskellige lægemiddelformer: injektionsvæske til intramuskulær brug, orale kapsler, gel, kutanopløsning og depotplastre.

PRAC gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, observationsundersøgelser, metaanalyser, data efter markedsføring og yderligere publicerede data om de kardiovaskulære risici ved behandling med testosteron.

PRAC vedgik, at visse undersøgelser viser øget risiko for kardiovaskulære hændelser hos mænd, der behandles med testosteron. PRAC bemærkede, at resultaterne af flere andre observationsundersøgelser, kliniske undersøgelser og metaanalyser af randomiserede kliniske undersøgelser ikke giver evidens for en sammenhæng mellem testosteron og kardiovaskulære hændelser. Som eksempel herpå kan nævnes nyligt publicerede undersøgelser (*Baillargeon et al., 2014⁶; Corona et al., 2014⁷; Tan et al., 2014⁸; Hildreth et al., 2013⁹*), der havde til formål at undersøge risikoen for kardiovaskulære hændelser ved testosteronbehandling, og hvor der ikke fandtes øget risiko. Tilsvarende indgik helbredsmæssige udfald som sekundære endepunkter i RHYME, der var en observationsundersøgelse med registrering i seks europæiske lande til vurdering af sammenhængen mellem testosteronbehandling (af to års varighed) og udfaldet hvad angår prostatahelbred hos mænd med hypogonadisme. Resultaterne tyder på, at forekomsten af prostatacancer og kardiovaskulære hændelser lå inden for det forventede område uden tegn på højere risiko hos behandlede end hos ubehandlede patienter.

Undersøgelserne og deres begrænsninger blev taget i betragtning sammen med den samlede evidens, der til dato foreligger.

Overordnet konkluderede PRAC, at resultaterne fra litteraturen ikke samstemmende viser øget risiko for kardiovaskulære hændelser og ikke bekræfter signalet om en øget risiko for kardiovaskulære hændelser ved behandling med testosteron. Når samtlige data tages i betragtning, vurderes signalet om en øget kardiovaskulær risiko ved anvendelse af testosteron til fortsat at være svagt og inkonklusivt. Det forventes, at indehaverne af markedsføringstilladelserne fortsat overvåger kardiovaskulære hændelser, og at resultaterne af de igangværende undersøgelser vil blive afspejlet i de periodiske opdaterede sikkerhedsrapporter (PSUR), når de foreligger. Udvalget noterede sig de begrænsede foreliggende oplysninger om behandling af aldersrelateret hypogonadisme med testosteron og manglende referencer. Yderligere undersøgelser er nødvendige for at tilvejebringe de relevante data om sikkerhed og virkning hos denne patientgruppe.

Hos patienter med svært nedsat hjerte-, lever- eller nyrefunktion eller iskæmisk hjertesygdom vides testosteron at kunne medføre svære komplikationer kendetegnet af ødem med eller uden kongestiv hjerteinsufficiens. I sådanne tilfælde skal behandlingen straks ophøre. PRAC noterede sig også, at testosteron kan have både direkte og indirekte virkning på det kardiovaskulære system: Lavt testosteron øger risikoen for metabolisk syndrom, som potentielt kan øge risikoen for kardiovaskulære

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.

hændelser. På den anden side stimulerer testosteron erythrocytproliferationen, hvilket i teorien kan øge risikoen for tromboemboliske hændelser. På baggrund af den nuværende viden anbefalede PRAC, at indehaverne af markedsføringstilladelserne nærmere undersøger den mulige mekanisme for sammenhæng mellem kardiovaskulære/venøse tromboemboliske hændelser og indholdet af testosteron, og at de indberetter dette i den næste PSUR.

Testosteron bør anvendes med forsigtighed hos mænd med hypertension, og indholdet af testosteron bør under behandlingen overvåges både ved baseline og med regelmæssige intervaller for at sikre, at den administrerede dosis er passende. Desuden er der kun begrænsede erfaringer om sikkerheden og virkningen af testosteron hos patienter over 65 år. Indehaverne af markedsføringstilladelserne anmodes om at undersøge og i den næste PSUR indberette om anvendelsen af disse lægemidler hos denne patientpopulation samt at tage stilling til, om bivirkningsmønsteret er sammenligneligt med andre aldersgrupper.

I den næste PSUR for alle lægemidler indeholdende testosteron skal den 31. december 2015 være fælles dataafskæringspunkt.

På grundlag af det ovenfor drøftede fandt PRAC det berettiget, at det i produktinformationen for alle EU-godkendte lægemidler indeholdende testosteron angives, at ordination af testosteron ved hypogonadisme skal bygge på både det kliniske billede og biokemiske prøver. Produktinformationen skal indeholde oplysninger om den kardiovaskulære sikkerhed og om veldokumenterede bivirkninger fra blodsystemet, som kan bidrage til den kardiovaskulære risiko. De begrænsede data om ældre patienter over 65 år skal ligeledes nævnes i advarselsdelen af produktinformationen for alle lægemidler indeholdende testosteron.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Eftersom

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende testosteron
- udvalget gennemgik de undersøgelser, der bestyrkede betænkelighederne ved den øgede risiko for kardiovaskulære hændelser ved behandling med testosteron, samt de foreliggende data fra kliniske undersøgelser, observationsundersøgelser, metaanalyser, data efter markedsføring og andre publicerede data
- udvalget bemærkede, at de foreliggende data ikke samstemmende viser øget risiko for kardiovaskulære hændelser under behandling med testosteron
- PRAC bemærkede, at nogle af undersøgelserne har metodologiske begrænsninger. Nogle undersøgelser viser øget risiko, mens andre ikke tyder på risiko og således ikke har kunnet bekræfte signalet
- PRAC konkluderede, at den formodede risiko for kardiovaskulære hændelser ved behandling med testosteron fortsat er et svagt signal, når alle foreliggende data tages i betragtning. PRAC bemærkede, at der vil fremkomme andre undersøgelser
- udvalget noterede sig de begrænsede foreliggende oplysninger om behandling med testosteron ved aldersrelateret hypogonadisme foruden manglende referenceværdier. Der er nødvendigt med yderligere undersøgelser for at tilvejebringe de relevante data om sikkerhed og virkning hos denne patientgruppe

- udvalget fandt det berettiget, at produktinformationen for alle lægemidler indeholdende testosteron bør afspejle den nuværende viden om kardiovaskulære risici ved behandling med testosteron, og anbefalede ændringer i punkt 4.1 (Terapeutiske indikationer), punkt 4.4 (Advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) og punkt 4.8 (Bivirkninger) i produktresuméet
- PRAC konkluderede, at var nødvendigt, at alle indehavere af markedsføringstilladelserne overvåger den kardiovaskulære risiko og i den næste PSUR drøfter resultaterne heraf, herunder venøse tromboemboliske hændelser og mulig(e) mekanisme(r) herfor samt anvendelsesmønster og bivirkninger hos patienter over 65 år

anbefalede PRAC på ovennævnte baggrund ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende testosteron (se bilag I), for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III, og betingelserne af bilag IV til PRAC's anbefaling.

PRAC konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende testosteron fortsat er positivt under forudsætning af de anbefalede betingelser for markedsføringstilladelserne og ændringer i produktinformationen.

2 – Detaljeret videnskabelig begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilsluttede CMDh sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen.

CMDh fandt dog, at der er behov for en ændring af indlægssedlen for at tydeliggøre det for patienterne, at de skal sige det til lægen, hvis de har forhøjet blodtryk eller er i behandling for forhøjet blodtryk. Ordlyden af indlægssedlens afsnit 2 blev ændret i henhold hertil, som det fremgår af bilag III.

CMDh-aftale

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 9. oktober 2014 i henhold til artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2000/83/EF vedtog CMDh ændring af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende testosteron, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III, og under forudsætning af de betingelser, der er fastlagt i bilag IV.

Tidsplanen for gennemførelse af aftalen fremgår af bilag V.