

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter Auflagen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Die CMDh berücksichtigte die nachstehende Empfehlung des PRAC in Bezug auf Testosteron enthaltende Arzneimittel:

### 1 - Empfehlung des PRAC

#### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Testosteron ist ein androgenes Hormon, das von den Leydigzellen im Hoden abgesondert wird. Es spielt eine essentielle Rolle für die Entwicklung des männlichen reproduktiven Gewebes, wie des Hodens und der Prostata, sowie für die Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale, wie z. B. erhöhte Muskel- und Knochenmasse und das Wachstum von Körperbehaarung (Dollery et al., 1991<sup>1</sup>).

Hypogonadismus bei Männern ist ein angeborenes oder erworbenes Syndrom, bei dem der Hoden aufgrund einer Störung der Hypothalamus-Hypophyse-Hoden-Achse (*Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis*, HPT) keine physiologischen Mengen an Testosteron und Spermatozoen produziert.

Hypogonadismus wird unterteilt in primäres Hodenversagen aufgrund eines Problems in den Hoden selbst sowie sekundäres Hodenversagen aufgrund eines Problems mit dem Hypothalamus bzw. der Hypophyse. Die klinischen Symptome sind abhängig vom Alter des Einsetzens des Androgenmangels. Wenn sich der Hypogonadismus vor der Pubertät entwickelt, z. B. als Teil einer genetisch bedingten Krankheit, so weisen betroffene Männer eunuchoiden Körperproportionen, eine verzögerte Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale sowie eine hohe Stimme auf. Die Symptome sind weniger ausgeprägt, wenn sich der Hypogonadismus nach der Pubertät entwickelt, und äußern sich beispielsweise in einer verringerten Sexualfunktion, Unfruchtbarkeit, Abnahme der Vitalität, depressiver Verstimmung, leichter Anämie, verringerter Muskelmasse und -kraft sowie erhöhtem Körperfett und BMI (Leitlinie der Endocrine Society).

Das übergeordnete Ziel der Testosterontherapie ist die Erreichung normaler physiologischer Mengen von Testosteron, um den Symptomen des Hypogonadismus entgegenzuwirken, wie z. B. verringerter Sexualfunktion, Unfruchtbarkeit, Abnahme der Vitalität, depressiver Verstimmung, leichter Anämie, verringerter Muskelmasse und -kraft, erhöhtem Körperfett und Body Mass Index (BMI) sowie psychologischer Beeinträchtigung. Für männlichen Hypogonadismus existieren keine Behandlungsalternativen zu Testosteron (Buvat et al., 2013<sup>2</sup>).

Testosteron sollte wie andere Androgene und anabolische Steroide bei Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Epilepsie, Migräne, Diabetes mellitus oder anderen Erkrankungen, die durch die möglichen, aus einer Behandlung folgenden Wassereinlagerungen oder Ödeme verschlimmert werden können, mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurden Bedenken bezüglich eines potentiell erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse angeführt, im speziellen Herzinfarkte, bei Männern, die mit Testosteron behandelt werden und bei denen eine Grunderkrankung am Herzen vorliegt (Finkle et al.<sup>3</sup>, 2014; Vigen et al., 2013<sup>4</sup> und Xu et al.,

<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.

2013<sup>5</sup>). Daher wurde eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Testosteron enthaltenden Arzneimitteln zu überprüfen.

Alle in der Europäischen Union zugelassenen, Testosteron enthaltenden Arzneimittel wurden in diese Überprüfung durch den PRAC einbezogen. Sämtliche Arzneimittel wurden national zugelassen und sind in verschiedenen Darreichungsformen erhältlich: Lösung zur intramuskulären Injektion, oral einzunehmende Kapseln, Gel zur Anwendung auf der Haut, Lösung zur Anwendung auf der Haut und transdermales Pflaster.

Der PRAC hat alle aus klinischen Prüfungen, Beobachtungsstudien und Metaanalysen stammenden Daten sowie Daten nach der Markteinführung und sonstige veröffentlichte Daten zu den kardiovaskulären Risiken im Zusammenhang mit einer Testosterontherapie überprüft.

Der PRAC merkte an, dass in einigen Studien ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Testosteron behandelten Männern gezeigt wurde. Der PRAC stellte fest, dass die Resultate einiger anderer Beobachtungsstudien, klinischer Prüfungen sowie der Metaanalyse randomisierter klinischer Prüfungen keinen Nachweis für einen Zusammenhang zwischen Testosteron und kardiovaskulären Ereignissen erbrachten. So wurde in kürzlich veröffentlichten Studien (*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>) mit dem Ziel, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit einer Testosterontherapie zu untersuchen, kein erhöhtes Risiko in diesem Zusammenhang berichtet. Die RHYME-Studie, eine Beobachtungsstudie (Register) in sechs Europäischen Ländern zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer Testosterontherapie (über einen Zeitraum von zwei Jahren) und dem Ergebnis für die Prostatagesundheit bei Männern mit Hypogonadismus betrachtete außerdem die Gesundheitsergebnisse als sekundäre Endpunkte. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Raten von Prostatakrebs und kardiovaskulären Ereignissen im erwarteten Bereich lagen, und es gab keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Personen.

Die Studien und ihre Einschränkungen wurden zusammen mit den bislang insgesamt vorhandenen Daten betrachtet.

Insgesamt kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Befunde in der Literatur nicht durchgängig ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zeigen und das Signal für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit einer Testosterontherapie nicht untermauern. In Anbetracht der Gesamtheit der Daten kommt man daher zu dem Schluss, dass das Signal für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Testosteron nach wie vor schwach und nicht eindeutig ist. Es wird erwartet, dass die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen die kardiovaskulären Ereignisse weiterhin überwachen und die Ergebnisse der laufenden Studien nach Verfügbarkeit in die regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichte (PSUR) einfließen werden. Der Ausschuss erkannte die begrenzt verfügbaren Informationen zur Testosterontherapie bei altersbedingtem Hypogonadismus und den Mangel an Referenzinformationen

---

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.

<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.

an. Es werden weitere Studien benötigt, um die relevanten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientenpopulation bereitzustellen.

Es ist bekannt, dass eine Behandlung mit Testosteron bei Patienten mit schwerer Herz-, Leber-, oder Niereninsuffizienz bzw. ischämischer Herzkrankheit schwere Komplikationen hervorrufen kann, die sich durch ein Ödem mit oder ohne kongestives Herzversagen äußern können. In solch einem Fall muss die Behandlung unverzüglich abgesetzt werden. Der PRAC zog außerdem in Betracht, dass Testosteron sowohl direkte als auch indirekte Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System haben kann: ein niedriger Testosteronspiegel erhöht das Risiko für das metabolische Syndrom, welches zu einer Erhöhung des Risikos für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse führen kann. Andererseits stimuliert Testosteron die Proliferation von roten Blutkörperchen, was in der Theorie zu einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse führen könnte. In Anbetracht der bislang verfügbaren Erkenntnisse empfahl der PRAC, dass der mögliche Mechanismus des Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären/venösen thromboembolischen Ereignissen und dem Testosteronspiegel von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen weiter untersucht und anlässlich des nächsten PSUR gemeldet wird.

Bei Männern mit Hypertonie sollte Testosteron vorsichtig angewendet werden, und der Testosteronspiegel sollte sowohl zu Behandlungsbeginn als auch in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden, um sicherzustellen, dass die richtige Dosis verabreicht wird. Außerdem liegen nur begrenzte Erfahrungen bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Testosteron bei Patienten im Alter über 65 Jahren vor. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen werden gebeten, die Anwendung dieser Produkte in dieser Patientenpopulation zu untersuchen und die Ergebnisse im nächsten PSUR vorzulegen; außerdem werden sie angehalten, abzuwägen, ob das Muster der unerwünschten Ereignisse mit anderen Altersgruppen vergleichbar ist.

Der gemeinsame DLP (*Data Lock Point*; Stichtag) wird im nächsten PSUR für alle Testosteron enthaltenden Arzneimittel der 31. Dezember 2015 sein.

Basierend auf allen oben erörterten Punkten erachtete es der PRAC als gerechtfertigt, in die Produktinformation aller Testosteron enthaltenden und in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimittel den Hinweis aufzunehmen, dass die Entscheidung für das Verschreiben von Testosteron gegen Hypogonadismus auf der Bestätigung sowohl klinischer Anzeichen als auch biochemischer Tests basieren sollte. Informationen zur kardiovaskulären Sicherheit sowie gut dokumentierte, den Blutkreislauf betreffende unerwünschte Wirkungen, die möglicherweise zum kardiovaskulären Risiko beitragen, sollten in die Produktinformation aufgenommen werden. Außerdem sollte aufgenommen werden, dass die Daten zu älteren Patienten über 65 Jahre begrenzt sind; dies wird auch in den Abschnitt mit den Warnhinweisen der Produktinformation aller Testosteron enthaltenden Arzneimittel aufgenommen.

## **Gründe für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Testosteron enthaltende Arzneimittel.
- Der Ausschuss prüfte die Studien, die zum Aufkommen von Bedenken bezüglich eines erhöhten Risikos kardiovaskulärer Ereignisse im Zusammenhang mit einer Testosterontherapie führten, sowie verfügbare Daten aus klinischen Prüfungen, Beobachtungsstudien, Metaanalysen, Daten über die Anwendung nach der Markteinführung und weitere veröffentlichte Daten.

- Der Ausschuss wies darauf hin, dass die verfügbaren Daten nicht durchgängig ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse während einer Testosterontherapie zeigen.
- Der PRAC merkte an, dass bei einigen der Studien methodische Einschränkungen bestehen. Einige Studien zeigen ein erhöhtes Risiko, während andere kein Risiko vermuten lassen und das Signal daher nicht untermauern.
- Der PRAC kam zu dem Schluss, dass basierend auf der Gesamtheit der derzeit verfügbaren Daten das vermutete Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Zusammenhang mit der Testosterontherapie nach wie vor ein schwaches Signal ist. Der PRAC merkte an, dass künftig weitere Studien verfügbar werden.
- Der Ausschuss erkannte die begrenzt verfügbaren Informationen zur Testosterontherapie bei altersbedingtem Hypogonadismus und den Mangel an Referenzdaten an. Es werden weitere Studien benötigt, um die relevanten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientenpopulation bereitzustellen.
- Der Ausschuss stimmte zu, dass es gerechtfertigt ist, in die Produktinformation aller Testosteron enthaltenden Arzneimittel den derzeitigen Kenntnisstand zu kardiovaskulären Risiken im Zusammenhang mit einer Testosterontherapie aufzunehmen und empfahl Änderungen an Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete), Abschnitt 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
- Der PRAC kam außerdem zu dem Schluss, dass eine Notwendigkeit dafür besteht, dass alle Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen die kardiovaskulären Risiken engmaschig überwachen und die Ergebnisse im nächsten PSUR erörtern, einschließlich venöser thromboembolischer Ereignisse und möglicher Mechanismen, Anwendungsschema sowie unerwünschter Ereignisse bei Patienten im Alter über 65 Jahre –

hat der PRAC angesichts der oben aufgeführten Punkte daher vorbehaltlich der Erfüllung der in Anhang IV der Empfehlung des PRAC dargelegten Auflagen die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Testosteron enthaltende Arzneimittel (siehe Anhang I) empfohlen; die für die Änderung relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind in Anhang III dargelegt.

Vorbehaltlich der Auflagen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der empfohlenen Änderungen der Produktinformation gelangte der PRAC folglich zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Testosteron enthaltender Arzneimittel weiterhin günstig ist.

## **2 – Detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh im Großen und Ganzen den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung zu.

Die CMDh schlussfolgerte jedoch, dass eine Änderung der Packungsbeilage notwendig sei, um die Patienten deutlicher darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt informieren sollten, wenn sie Bluthochdruck haben oder wenn sie wegen Bluthochdrucks behandelt werden. Der Wortlaut wurde in Abschnitt 2 der Packungsbeilage entsprechend geändert, wie in Anhang III dargelegt.

## **Vereinbarung der CMDh**

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 9. Oktober 2014 gemäß Artikel 107k Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG und unter der Voraussetzung der Erfüllung der in Anhang IV dargelegten Auflagen eine Einigung zur Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Testosteron enthaltenden Arzneimitteln; die für die Änderung relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind in Anhang III dargelegt.

Der Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung ist in Anhang V aufgeführt.