

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización sujetas a condiciones y explicación pormenorizada de las bases científicas de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Conclusiones científicas y explicación pormenorizada de los motivos científicos de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

El CMDh examinó las siguientes recomendaciones del PRAC con respecto a los medicamentos que contienen testosterona:

1 - Recomendación del PRAC

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La testosterona es una hormona androgénica secretada por las células de Leydig en los testículos. Se trata de una hormona esencial para el desarrollo de los tejidos reproductivos masculinos como los testículos y la próstata; es también responsable de los caracteres sexuales secundarios como el aumento de la masa ósea y muscular y el crecimiento del vello corporal (*Dollery et al., 1991*¹).

El hipogonadismo masculino es un síndrome congénito o adquirido en el cual los testículos no pueden producir niveles fisiológicos de testosterona y espermatozoides, ya que se interrumpe el eje hipotalámico-hipofisario-testicular (HHT).

El hipogonadismo se clasifica como insuficiencia testicular primaria cuando se debe a un problema en los testículos y como insuficiencia testicular secundaria cuando se debe a un problema en el hipotálamo o en la hipófisis. Los síntomas clínicos dependen de la edad en que aparezca la deficiencia de andrógenos. Si el hipogonadismo aparece antes de la pubertad, por ejemplo, como parte de una enfermedad genética, el varón tendrá proporciones eunucoides, retraso de los caracteres sexuales secundarios y voz aguda. Los síntomas son menos específicos cuando el hipogonadismo aparece después de la pubertad y consisten, por ejemplo, en disminución de la función sexual, infertilidad, disminución de la energía, estado de ánimo deprimido, anemia leve, reducción de la masa y la fuerza musculares y aumento de la grasa corporal y del IMC (directrices de la Endocrine Society).

El objetivo principal de la terapia con testosterona (TT) es alcanzar niveles fisiológicos de la hormona para la reversión de los síntomas del hipogonadismo, como disminución de la función sexual, infertilidad, disminución de la energía, estado de ánimo deprimido, anemia leve, reducción de la masa y la fuerza musculares, aumento de la grasa corporal y del IMC y trastornos psicológicos. No existen alternativas de tratamiento a la testosterona para los varones con hipogonadismo (*Buvat et al., 2013*²).

La testosterona, al igual que otros andrógenos y esteroides anabolizantes, debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, insuficiencia renal o hepática, epilepsia, migraña, diabetes mellitus y otras enfermedades que pudieran agravarse por un posible edema o retención de líquidos.

Surgieron ciertas preocupaciones respecto a un posible aumento del riesgo de episodios cardiovasculares, principalmente infarto de miocardio, en varones tratados con testosterona que presentaban una cardiopatía previa (*Finkle et al., 2014*³; *Vigen et al., 2013*⁴; *Xu et al., 2013*⁵). Se

¹ Dollery C, Boobis AR, Burley D, Davies DM, Davies DS, Harrison PI, Orme ML, Park BK, Goldberg LI eds. Therapeutic drugs. Ediburgh: 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.

decidió, por tanto, iniciar un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, para revisar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen testosterona.

En esta revisión del PRAC se han incluido todos los medicamentos que contienen testosterona aprobados en la Unión Europea. Todos ellos estaban autorizados por procedimientos nacionales y se presentaban en distintas formas farmacéuticas: solución para inyección intramuscular, cápsulas orales, gel cutáneo, solución cutánea y parches transdérmicos.

El PRAC revisó todos los datos disponibles procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales, metaanálisis, datos de farmacovigilancia y otros datos publicados sobre los riesgos cardiovasculares de la terapia con testosterona.

El PRAC reconoció que algunos estudios mostraban un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares en varones tratados con testosterona. El PRAC indicó que los resultados de otros estudios observacionales, ensayos clínicos y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados no aportaban pruebas de una asociación entre testosterona y episodios cardiovasculares. Por ejemplo, estudios publicados recientemente (*Baillargeon et al., 2014⁶; Corona et al., 2014⁷; Tan et al., 2014⁸; Hildreth et al., 2013⁹*), realizados para evaluar el riesgo de episodios cardiovasculares con la TT, no demostraron un aumento de dicho riesgo. Además, el estudio RHYME, un estudio de registro observacional realizado en 6 países europeos para evaluar la asociación entre la TT (durante 2 años) y la morbilidad prostática en varones con hipogonadismo, se centró también en otras morbilidades como criterios de valoración secundarios. Los resultados indican que las tasas de cáncer de próstata y de episodios cardiovasculares se situaban dentro del intervalo previsto, sin pruebas de un aumento del riesgo en los varones tratados respecto a los no tratados.

Se valoraron los estudios y sus limitaciones, así como las pruebas globales disponibles hasta la fecha.

En conjunto, el PRAC llegó a la conclusión de que los datos de la literatura científica no muestran de forma consecuente un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares y no corroboran la señal de un aumento del riesgo cardiovascular asociado a la TT. Por tanto, teniendo en cuenta todos los datos, se considera que la señal de un aumento del riesgo cardiovascular asociado a la terapia con testosterona sigue siendo inconsistente y no concluyente. Se espera que los titulares de las autorizaciones de comercialización continúen observando los episodios cardiovasculares y se espera también que los resultados de los estudios en curso se reflejen en los informes periódicos de seguridad (IPS) cuando estén disponibles. El Comité reconoció la limitada información disponible sobre la TT en el hipogonadismo asociado a la edad, así como la falta de referencias. Deberán realizarse más estudios para obtener datos de seguridad y eficacia relevantes en esta población de pacientes.

Se sabe que en los pacientes con grave insuficiencia cardíaca, hepática o renal, o con cardiopatía isquémica, el tratamiento con testosterona puede provocar graves complicaciones caracterizadas por edema, con o sin insuficiencia cardíaca congestiva. En tal caso, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. El PRAC reconoció también que la testosterona puede tener efectos directos e indirectos sobre el sistema cardiovascular: los niveles bajos de testosterona aumentan el riesgo de síndrome metabólico, lo que podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares. Por otra parte, la testosterona estimula la proliferación de hematíes, lo que en teoría podría aumentar

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.

el riesgo de episodios tromboembólicos. Teniendo en cuenta los conocimientos hasta la fecha, el PRAC ha recomendado a los TAC que investiguen más a fondo el posible mecanismo de la asociación entre episodios cardiovasculares/tromboembólicos venosos y el nivel de testosterona y que notifiquen los resultados en el próximo IPS.

La testosterona debe utilizarse con precaución en varones con hipertensión; los niveles de la hormona deben controlarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo, a fin de garantizar que se administre la dosis adecuada. Por otra parte, la experiencia sobre la seguridad y eficacia del uso de testosterona en pacientes mayores de 65 años es limitada. Se ha solicitado a los TAC que investiguen el uso de estos productos en dicha población de pacientes, analicen si el patrón de acontecimientos adversos es comparable al de otros grupos de edad y notifiquen los resultados en el próximo IPS.

Para el próximo IPS, la fecha de cierre de la base de datos (DLP) común para todos los medicamentos que contienen testosterona será el 31 de diciembre de 2015.

Teniendo en cuenta todo lo comentado más arriba, el PRAC consideró justificado reflejar, en la información sobre el producto de todos los medicamentos que contienen testosterona aprobados en la Unión Europea, que la prescripción de testosterona para el hipogonadismo debe basarse en la confirmación tanto de los signos clínicos como de los análisis bioquímicos. En la información sobre el producto debe incluirse información sobre la seguridad cardiovascular y reacciones adversas sanguíneas bien documentadas que podrían contribuir al riesgo cardiovascular. Además, los datos sobre pacientes mayores de 65 años son limitados, lo que también deberá reflejarse en la sección de advertencias de la información sobre el producto para todos los medicamentos que contienen testosterona.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que

- El PRAC ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen testosterona.
- El Comité ha evaluado los estudios que suscitaron la preocupación por el aumento del riesgo de episodios cardiovasculares asociados a la terapia con testosterona y los datos disponibles procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales, metaanálisis, datos de farmacovigilancia y otros datos publicados.
- El Comité ha observado que los datos disponibles no muestran de una manera coherente un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares durante la terapia con testosterona.
- El PRAC ha señalado que algunos de los estudios presentan limitaciones metodológicas. Ciertos estudios indican un aumento del riesgo, mientras que otros no indican ningún riesgo y, por tanto, la señal no se ha corroborado.
- El PRAC ha llegado a la conclusión de que, a tenor de los datos actualmente disponibles, el riesgo que se sugiere de episodios cardiovasculares asociado la terapia con testosterona sigue siendo una señal débil. El PRAC ha indicado que se podrá disponer de otros estudios.
- El Comité ha reconocido la limitada información disponible sobre la TT en el hipogonadismo asociado a la edad, así como la falta de valores de referencia. Deberán realizarse más estudios para obtener datos de seguridad y eficacia relevantes en esta población de pacientes.

- El Comité ha acordado que está justificado reflejar, en la información sobre el producto de todos los medicamentos que contienen testosterona, los conocimientos actuales sobre los riesgos cardiovasculares de la terapia con testosterona y ha recomendado realizar cambios en la sección 4.1 (indicaciones terapéuticas), la sección 4.4 (advertencias y precauciones especiales de empleo) y la sección 4.8 (reacciones adversas) del resumen de las características del producto.
- El PRAC también ha llegado a la conclusión de que los TAC deben realizar un estrecho seguimiento del riesgo cardiovascular y comentar los resultados, incluidos los episodios tromboembólicos venosos y los posibles mecanismos, así como los patrones de uso y los acontecimientos adversos en pacientes mayores de 65 años, en el próximo IPS.

Por todo lo anterior, el PRAC ha recomendado la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen testosterona (ver anexo A), para las cuales se establecen los apartados relevantes del resumen de las características del producto y el prospecto en el anexo III y se someten a las condiciones establecidas en el anexo IV de la recomendación del PRAC.

El PRAC, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen testosterona continúa siendo favorable, sujeta a las condiciones de las autorizaciones de comercialización y teniendo en cuenta las modificaciones recomendadas realizadas en la información sobre el producto.

2 – Explicación pormenorizada de las bases científicas de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CMDh estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas y los motivos generales para la recomendación.

Sin embargo, el CMDh consideró que era necesaria una modificación del prospecto para dejar más claro que los pacientes deben consultar con su médico si experimentan un aumento de la presión arterial y también si están recibiendo tratamiento para la hipertensión. El texto se modificó en consecuencia en la sección 2 del prospecto, tal como se establece en el anexo III.

Acuerdo del CMDh

El CMDh, tras estudiar la recomendación del PRAC de 9 de octubre de 2014 conforme al artículo 107 duodécimo, apartados 1 y 2 de la Directiva 2001/83/CE, alcanzó un acuerdo sobre la modificación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen testosterona, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el anexo III y de conformidad con las condiciones establecidas en el anexo IV.

El calendario para la aplicación del acuerdo se especifica en el anexo V.