

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché soumises à conditions et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le CMD(h) a examiné la recommandation du PRAC ci-dessous concernant les médicaments contenant de la testostérone.

1 - Recommandation du PRAC

Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC

La testostérone est une hormone androgène sécrétée par les cellules de Leydig dans les testicules. C'est une hormone essentielle pour le développement des tissus reproducteurs mâles comme les testicules et la prostate, et l'expression des caractéristiques sexuelles secondaires telles que la masse musculaire, la masse osseuse et la pilosité (*Dollery et al., 1991*¹).

L'hypogonadisme chez les hommes est un syndrome congénital ou acquis, caractérisé par l'incapacité des testicules à produire des taux physiologiques de testostérone et de spermatozoïdes, en raison d'une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (HHT).

L'hypogonadisme est classé comme étant une insuffisance testiculaire primaire, due à un problème au niveau des testicules, et une insuffisance testiculaire secondaire, due à un problème au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. Les symptômes cliniques dépendent de l'âge auquel la déficience androgénique est apparue. Si l'hypogonadisme se développe avant la puberté, par exemple lorsqu'elle est causée par une maladie génétique, les hommes présenteront une morphologie eunuchoïde, un retard des caractéristiques sexuelles secondaires et une voix aiguë. Les symptômes sont moins spécifiques si l'hypogonadisme se développe après la puberté et sont caractérisés, par exemple, par une diminution de la fonction sexuelle, une infertilité, un manque d'énergie, une humeur dépressive, une anémie modérée, une diminution de la masse et de la force musculaire, une augmentation de la masse adipeuse corporelle et de l'indice de masse corporelle (IMC) (ligne directrice de la société d'endocrinologie).

Le traitement par la testostérone (TT) a pour objectif principal d'atteindre des taux physiologiques normaux de testostérone afin de soulager les symptômes de l'hypogonadisme, comme la diminution de la fonction sexuelle, l'infertilité, le manque d'énergie, l'humeur dépressive, l'anémie modérée, la diminution de la masse et de la force musculaire, l'augmentation de la masse adipeuse corporelle et de l'IMC et les troubles psychologiques. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à la testostérone pour l'hypogonadisme masculin (*Buvat et al., 2013*²).

La testostérone, ainsi que d'autres androgènes et stéroïdes anabolisants, doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires, d'insuffisance hépatique ou rénale, d'épilepsie, de migraine, de diabète sucré ou d'autres affections qui peuvent être aggravées par l'éventuelle rétention hydrique ou l'œdème causés.

Des préoccupations ont été soulevées quant à un risque potentiel accru d'événements cardiovasculaires, à savoir d'infarctus du myocarde, chez les hommes traités par la testostérone qui présentent une maladie cardiaque préexistante (*Finkle et al, 2014*³; *Vigen et al, 2013*⁴ et *Xu et al,*

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.

2013⁵). Une saisine au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE a donc été déclenchée pour examiner le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la testostérone.

Tous les médicaments contenant de la testostérone approuvés dans l'Union européenne ont été inclus dans cet examen effectué par le PRAC. Ils étaient tous autorisés au niveau national et sont disponibles sous différentes formes pharmaceutiques: solution pour injection intramusculaire, gélules pour administration orale, gel cutané, solution cutanée et patch transdermique.

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles provenant d'essais cliniques, d'études observationnelles, de méta-analyses, de données post-commercialisation ainsi que les données publiées par la suite sur les risques cardiovasculaires associés au traitement par la testostérone.

Le PRAC a reconnu que certaines études montrent une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires chez les hommes traités par la testostérone. Le PRAC a noté que les résultats de plusieurs autres études observationnelles, essais cliniques et méta-analyses d'essais cliniques randomisés n'apportent pas de preuve d'une association entre la testostérone et les événements cardiovasculaires. À titre d'exemple, des études récemment publiées (*Baillargeon et al., 2014⁶; Corona et al., 2014⁷; Tan et al., 2014⁸; Hildreth et al., 2013⁹*), ayant pour objectif d'examiner le risque d'événements cardiovasculaires avec un TT, n'ont pas signalé d'augmentation du risque. En outre, l'étude RHYME, une étude observationnelle de registre menée dans six pays européens, évaluant l'association entre la TT (sur deux ans) et les résultats en matière de santé de la prostate chez les hommes atteints d'hypogonadisme a également examiné l'état de santé, en tant que critère d'évaluation secondaire. Les résultats indiquent que les taux de cancer de la prostate et d'événements cardiovasculaires étaient dans la fourchette de taux prévue et n'ont pas mis en évidence de risque accru chez les patients traités par rapport aux patients non traités.

Les études et leurs limitations ont été prises en compte avec l'ensemble des données alors disponibles.

Globalement, le PRAC a conclu que les observations de la littérature ne montrent pas systématiquement d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et ne corroborent pas le signal d'un risque accru d'événements cardiovasculaires associé au traitement par la testostérone. Par conséquent, en prenant en compte l'ensemble des données, il est estimé que le signal d'un risque cardiovasculaire accru associé à l'utilisation de la testostérone reste faible et peu concluant. Les titulaires d'autorisations de mises sur le marché sont censés continuer à surveiller les événements cardiovasculaires et les résultats des études en cours devraient être pris en compte dans les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR), le cas échéant. Le comité a reconnu que les informations disponibles sur le traitement par la testostérone de l'hypogonadisme lié à l'âge sont limitées et qu'il y a également un manque de références. Des études supplémentaires seront nécessaires pour fournir des données de sécurité et d'efficacité pertinentes relatives à cette population de patients.

Il est connu que chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale grave ou d'une cardiopathie ischémique, le traitement par la testostérone peut provoquer de graves

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.

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.

complications caractérisées par un œdème avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement. Le PRAC a également reconnu que la testostérone peut avoir un effet à la fois direct et indirect sur le système cardiovasculaire: un faible taux de testostérone augmente le risque de syndrome métabolique, qui est susceptible d'augmenter le risque d'événements cardiovasculaires indésirables. D'autre part, la testostérone stimule la production de globules rouges, qui pourrait en théorie augmenter le risque d'événements thromboemboliques. Étant donné les connaissances actuelles, le PRAC a recommandé aux titulaires d'autorisations de mises sur le marché d'examiner de façon plus approfondie le mécanisme possible d'association entre les événements cardiovasculaires/thromboemboliques veineux et le taux de testostérone et de l'intégrer dans le prochain PSUR.

La testostérone doit être utilisée avec prudence chez les hommes atteints d'hypertension et il convient de surveiller les taux de testostérone au début du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement pour garantir l'adéquation de la dose administrée. De plus, les données sur la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de la testostérone chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées. Les titulaires d'autorisations de mises sur le marché sont tenus d'examiner l'usage de ces produits dans cette population de patients et de l'intégrer dans le prochain PSUR, et de déterminer si le profil de tolérance est comparable à celui d'autres groupes d'âge.

Le prochain PSUR aura la même date de fin de période d'analyse (DLP) que tous les médicaments contenant de la testostérone (31 décembre 2015).

En se fondant sur l'ensemble des éléments susmentionnés, le PRAC a estimé qu'il est justifié d'indiquer dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de la testostérone approuvés dans l'Union européenne que la prescription de testostérone pour le traitement de l'hypogonadisme doit être basée sur la double confirmation des caractéristiques cliniques et des essais biochimiques. Les informations sur la sécurité cardiovasculaire et les effets indésirables bien documentés sur le système sanguin, qui peuvent contribuer au risque cardiovasculaire, doivent être incluses dans les informations sur le produit. Par ailleurs, les données relatives aux patients âgés de plus de 65 ans sont limitées et cela doit être mentionné dans la rubrique relative aux mises en garde des informations sur le produit de tous les médicaments contenant de la testostérone.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- Le PRAC a examiné la procédure formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de la testostérone.
- Le comité a pris en considération les études qui suscitent de plus en plus de préoccupations quant au risque accru d'événements cardiovasculaires associés au traitement par la testostérone et les données disponibles soumises provenant d'essais cliniques, d'études observationnelles, de méta-analyses, de données post-commercialisation ainsi que les données publiées par la suite.
- Le comité a noté que les données disponibles ne montrent pas systématiquement d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires au cours du traitement par la testostérone.
- Le PRAC a noté que certaines des études présentent des limitations méthodologiques. Certaines études montrent un risque accru tandis que d'autres n'indiquent pas de risque et n'ont donc pas corroboré le signal.

- Le PRAC a conclu que, sur la base de l'ensemble des données actuellement disponibles, le risque suggéré d'événements cardiovasculaires associés au traitement par la testostérone reste un signal faible. Le PRAC a noté que d'autres études deviendront disponibles.
- Le comité a reconnu que les informations disponibles sur le traitement par la testostérone de l'hypogonadisme lié à l'âge sont limitées et qu'il y a également un manque de valeurs de référence. Des études supplémentaires seront nécessaires pour fournir des données de sécurité et d'efficacité pertinentes relatives à cette population de patients.
- Le comité a convenu qu'il est justifié d'intégrer dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de la testostérone les connaissances actuelles sur les risques cardiovasculaires associés au traitement par la testostérone. Il a recommandé d'apporter des modifications aux rubriques 4.1 (Indications thérapeutiques), 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) du résumé des caractéristiques du produit.
- Le PRAC a également conclu qu'il est nécessaire que tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché surveillent étroitement le risque cardiovasculaire et discutent des résultats, notamment des événements thromboemboliques veineux et du ou des mécanismes possibles ainsi que des modèles d'utilisation et des événements indésirables chez les patients âgés de plus de 65 ans dans le prochain PSUR.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la testostérone (voir Annexe I), pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'annexe IV de la recommandation du PRAC.

En conséquence, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la testostérone demeure favorable, sous réserve des conditions des autorisations de mise sur le marché, et compte tenu des modifications des informations sur le produit recommandées.

2 - Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation.

Cependant, le CMD(h) a estimé qu'une modification de la notice est nécessaire pour apporter plus de clarté aux patients qui doivent signaler à leur médecin s'ils présentent une hypertension artérielle mais aussi s'ils sont traités pour l'hypertension artérielle. La formulation a été modifiée en conséquence dans la rubrique 2 de la notice, comme défini à l'annexe III.

Accord du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC, datée du 9 octobre 2014, conformément à l'article 107 *duodecies*, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, est parvenu à un accord sur la modification des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la testostérone pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'annexe IV.

Le calendrier de la mise en œuvre de l'accord est défini à l'annexe V.