



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 Novembre 2014
EMA/706140/2014

Absence de preuves cohérentes d'un risque accru de troubles cardiaques en cas d'utilisation de médicaments contenant de la testostérone

Le CMD(h)¹, organisme de réglementation représentant les États membres de l'UE, a convenu par consensus qu'il n'y a pas de preuves cohérentes démontrant que l'utilisation des médicaments contenant de la testostérone augmente le risque de troubles cardiaques chez les hommes qui ne produisent pas suffisamment cette hormone (affection connue sous le nom d'hypogonadisme). Toutefois, les informations sur le produit doivent être mises à jour en vue d'inclure les données disponibles les plus récentes sur la sécurité d'emploi, ainsi que des avertissements indiquant qu'un déficit en testostérone doit être confirmé par des signes et symptômes et par des tests de laboratoire avant de traiter des hommes à l'aide de ces médicaments.

La position du CMD(h) fait suite à un examen par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA, portant sur le risque de troubles graves affectant le cœur et la circulation, notamment de crises cardiaques, chez les hommes traités par ces médicaments. L'examen a été engagé en raison de certaines études récentes suggérant une augmentation des troubles cardiaques chez les hommes recevant de la testostérone comparativement à ceux qui n'en reçoivent pas. Le PRAC a pris en compte ces études ainsi que les données disponibles provenant d'autres études et analyses, et les informations sur la sécurité recueillies depuis la commercialisation, et a constaté que les preuves concernant le risque de troubles cardiaques étaient incohérentes: certaines études suggéraient un risque accru, alors que d'autres ne l'indiquaient pas, et certaines des études comportaient des problèmes méthodologiques limitant les conclusions susceptibles d'en être tirées. Le PRAC a également relevé que le déficit en testostérone pouvait lui-même augmenter le risque de troubles cardiaques.

Le PRAC a recommandé de mettre à jour les informations sur le produit afin d'y inclure les données récentes et de formuler des avertissements pour les sujets qui pourraient présenter un risque accru de troubles cardiaques. Les informations sur le produit devraient mentionner clairement que la testostérone ne devrait être utilisée que lorsque des taux de testostérone anormalement faibles ont été confirmés par des signes et symptômes ainsi que par des tests de laboratoire appropriés. Les taux de testostérone diminuent quelque peu avec l'âge, et ce de façon naturelle, mais le rétablissement de ces taux chez les hommes âgés en bonne santé n'est pas une utilisation autorisée du médicament dans

¹ Le groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées – médicaments à usage humain



l'UE. Le PRAC a en outre estimé que les risques d'effets sur le cœur et la circulation, et tous mécanismes potentiels liés à ces effets, devraient rester sous surveillance, et les résultats des études en cours devraient être pris en compte dans les rapports périodiques actualisés de sécurité (auxquels ces médicaments, comme tous les médicaments au sein de l'UE, sont soumis).

Le CMD(h) a adopté par consensus les recommandations du PRAC, qui seront désormais directement mises en œuvre selon un calendrier convenu par les États membres dans lesquels les médicaments sont autorisés.

Informations destinées aux patients

- La testostérone est une hormone responsable du développement et du fonctionnement sexuels normaux chez l'homme. Les médicaments contenant de la testostérone sont autorisés dans l'UE pour traiter les hommes présentant des taux de testostérone anormalement faibles (hypogonadisme).
- Certaines études récentes ont suggéré que l'utilisation de la testostérone peut augmenter le risque de crises cardiaques ou d'autres effets graves sur le cœur et la circulation chez l'homme. Cependant, une évaluation approfondie n'a pas permis de dégager des preuves concluantes à l'appui de cette hypothèse.
- Par mesure de précaution, les informations sur le produit de ces médicaments seront mises à jour en vue d'inclure les informations les plus récentes sur les risques ainsi que quelques avertissements supplémentaires pour une utilisation sûre, et la sécurité d'emploi des médicaments restera sous surveillance étroite.
- Les patients chez qui la testostérone a été prescrite doivent signaler à leur médecin s'ils sont soignés pour une hypertension artérielle, étant donné que la testostérone peut également entraîner une élévation de la pression artérielle.
- Les informations sur le produit seront également modifiées afin de préciser que ces médicaments ne devraient être utilisés que chez des hommes chez qui des signes et symptômes ainsi que des tests de laboratoire confirment des taux de testostérone anormalement faibles.
- On dispose de peu d'informations sur l'utilisation des médicaments contenant de la testostérone chez les hommes de plus de 65 ans. Les taux de testostérone diminuent naturellement avec l'âge et les médicaments contenant de la testostérone ne sont pas autorisés dans l'UE en vue de faire croître le taux de testostérone chez les hommes âgés en bonne santé.
- Les patients ayant des préoccupations au sujet de leur traitement devraient en discuter avec leur médecin ou leur pharmacien.

Informations destinées aux professionnels de santé

Les médicaments contenant de la testostérone sont autorisés dans l'UE pour le traitement de l'hypogonadisme chez les hommes. Le rapport bénéfice/risque de ces médicaments a été examiné à la suite de preuves récemment publiées mettant en évidence un risque accru d'événements cardiovasculaires, notamment d'infarctus du myocarde, chez les hommes traités par la testostérone.

- Bien que certaines études montrent un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les hommes traités par la testostérone, les résultats de la littérature ne vont pas systématiquement dans ce sens. Au vu de l'ensemble des données, le signal d'un risque accru d'événements cardiovasculaires associé au traitement par la testostérone reste faible et peu concluant.

- Le traitement de substitution par la testostérone ne devrait être administré que lorsque le déficit en testostérone a été confirmé par des caractéristiques cliniques et des tests biochimiques. Les taux de testostérone devraient alors être régulièrement surveillés au cours du traitement. Les taux d'hémoglobine, les taux d'hématocrite, la fonction hépatique et le profil des lipides sanguins devraient également être régulièrement surveillés.
- Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale grave ou de cardiopathie ischémique, le traitement par la testostérone peut provoquer de graves complications caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement interrompu.
- La prudence est également de mise chez les patients présentant une hypertension préexistante, étant donné que la testostérone peut provoquer une élévation de la pression artérielle.
- On ne dispose que d'une expérience limitée sur la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de ces médicaments chez les patients de plus de 65 ans. Il convient de garder à l'esprit que les taux physiologiques de testostérone diminuent quelque peu avec l'âge, bien qu'il n'existe pas actuellement de consensus sur les valeurs de testostérone de référence appropriées spécifiques à l'âge et que son utilisation pour faire croître ces taux chez les hommes âgés en bonne santé n'est pas autorisée dans l'UE.

Les modifications apportées aux informations sur le produit pour les médicaments contenant de la testostérone reposent sur l'examen par le PRAC des données disponibles issues d'essais cliniques, d'études observationnelles, de méta-analyses, de données post-commercialisation ainsi que de données publiées par la suite sur les risques cardiovasculaires associés au traitement par la testostérone.

- Certaines études récentes ont montré un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les hommes traités par la testostérone. En particulier, 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.¹⁻³
- Toutefois, d'autres résultats⁴⁻⁷ n'apportent pas de preuve d'une association entre la testostérone et les événements cardiovasculaires, et les données issues de l'étude RHYME, étude multinationale observationnelle de registre visant à étudier l'évolution de l'état de santé de la prostate chez les hommes traités par la testostérone pendant plus de deux ans, indiquent également que un nombre d'événements cardiovasculaires compris dans la fourchette prévue.
- La sécurité cardiovasculaire des médicaments contenant de la testostérone doit continuer à faire l'objet d'une surveillance et les résultats des études en cours, une fois disponibles, seront pris en compte dans le cadre des réévaluations régulières futures du rapport bénéfice/risque.
- Il manque des données pertinentes sur la sécurité et l'efficacité chez les patients atteints d'hypogonadisme lié à l'âge et des valeurs de référence physiologiques établies chez les patients âgés; des études supplémentaires sont nécessaires.

Références

1. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, *et al.* Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014; 9: e85805.

2. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, *et al.* Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310: 1829-36.
3. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, *et al.* Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013; 11: 108.
4. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, *et al.* Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1138-44.
5. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, *et al.* Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and metaanalysis. *Expert Opin Drug Safety* 2014; 13: 1327-51.
6. 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), p. 238, abstract #1353. Available at: <https://www.aace.com/files/late-breaking-abstracts-2014.pdf>
7. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, *et al.* Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1891-1900.

Plus d'informations sur le médicament

Les médicaments contenant de la testostérone sont utilisés comme substituts de la testostérone chez les hommes atteints d'hypogonadisme. L'utilisation de testostérone chez des hommes âgés sains n'est pas autorisée dans l'UE.

Les médicaments contenant de la testostérone ont été autorisés dans tous les États membres de l'UE à l'issue de procédures nationales et sous diverses dénominations commerciales. Ils sont disponibles sous diverses formes, telles que des gélules pour administration orale, des implants pour administration sous-cutanée, ainsi que des patchs, gels ou solutions à appliquer sur la peau.

La testostérone est une hormone, dite androgène, responsable du développement et du maintien de la fonction reproductive et des caractéristiques sexuelles chez l'homme. Chez les hommes atteints d'hypogonadisme, les taux de testostérone sont anormalement faibles, ce qui affecte le développement et le fonctionnement sexuels normaux. Les médicaments contenant de la testostérone agissent par substitution à la testostérone manquante, contribuant ainsi à rétablir un taux normal de testostérone pour garantir un développement et un fonctionnement sexuels normaux chez l'homme. Les signes et symptômes possibles sont notamment les suivants: développement sexuel incomplet, fonction sexuelle diminuée, infertilité, fatigue, humeur dépressive, anémie légère, réduction de la masse musculaire et de la tonicité musculaire, et augmentation de la masse adipeuse corporelle.

Plus d'informations sur la procédure

L'examen de la testostérone a débuté le 27 mars 2014, à la demande de l'Estonie, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Il faisait suite à des préoccupations concernant des rapports d'effets indésirables cardiaques de ces médicaments.

L'évaluation de ces données a été menée dans un premier temps par le PRAC, comité de l'EMA responsable de l'évaluation de la sécurité des médicaments à usage humain. Les recommandations du

PRAC ont été transmises au CMD(h), qui a adopté une position définitive. Le CMD(h), organe représentant les États membres de l'UE, est chargé d'assurer l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés via des procédures nationales dans l'ensemble de l'UE.

La position du CMD(h) ayant été adoptée par consensus, l'accord sera désormais directement mis en œuvre selon un calendrier convenu par les États membres dans lesquels les médicaments sont autorisés.

Contactez notre service de presse

Monika Benstetter

Tél. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu