

Allegato II

Conclusioni scientifiche, motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio soggette a condizioni e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Conclusioni scientifiche e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh) ha preso in esame la raccomandazione del PRAC sotto riportata, riguardante i medicinali contenenti testosterone.

1. Raccomandazione del PRAC

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il testosterone è un ormone androgeno secreto dalle cellule di Leydig, situate nei testicoli. È un ormone essenziale per lo sviluppo dei tessuti riproduttivi maschili, come i testicoli e la prostata, e nella promozione dei caratteri sessuali secondari, come l'aumento della muscolatura e della massa ossea e la crescita di peli sul corpo (Dollery *et al.*, 1991¹).

L'ipogonadismo negli uomini è una sindrome congenita o acquisita, nella quale i testicoli non producono livelli fisiologici di testosterone e spermatozoi, a causa di un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicoli (HPT).

L'ipogonadismo è classificato come insufficienza testicolare primaria, dovuta a un problema presente nei testicoli, e insufficienza testicolare secondaria, dovuta a un problema nell'ipotalamo o nell'ipofisi. I sintomi clinici dipendono dall'età di esordio del deficit di androgeni. Se l'ipogonadismo si sviluppa prima della pubertà, ad esempio nell'ambito di una malattia genetica, gli uomini manifestano proporzioni eunucoidi, ritardo dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari e timbro di voce alto. I sintomi sono meno specifici se l'ipogonadismo si sviluppa dopo la pubertà e sono caratterizzati, ad esempio, da riduzione della funzione sessuale, infertilità, diminuzione dell'energia, depressione dell'umore, lieve anemia, riduzione della massa muscolare e della forza, aumento del grasso corporeo e dell'indice di massa corporea (IMC) (linee guida dell'Endocrine Society).

L'obiettivo principale della terapia con testosterone (TT) è raggiungere livelli fisiologici normali di testosterone per alleviare i sintomi dell'ipogonadismo quali riduzione della funzione sessuale, infertilità, diminuzione dell'energia, depressione dell'umore, lieve anemia, riduzione della massa muscolare e della forza, aumento del grasso corporeo e dell'indice di massa corporea (IMC) e problemi di ordine psicologico. Non esistono alternative terapeutiche al testosterone per l'ipogonadismo maschile (Buvat *et al.*, 2013²).

Il testosterone, così come altri androgeni e steroidi anabolizzanti, deve essere usato con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, insufficienza renale o epatica, epilessia, emicrania, diabete mellito o altre condizioni cliniche che possono essere aggravate dalla ritenzione di liquidi o edema eventualmente conseguenti.

Sono stati sollevati timori riguardo a un potenziale aumento del rischio di eventi cardiovascolari, in particolare infarto del miocardio, negli uomini trattati con testosterone e affetti da una cardiopatia preesistente (Finkle *et al.*, 2014³; Vigen *et al.*, 2013⁴ e Xu *et al.*, 2013⁵). È stato quindi avviato un

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.

deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, al fine di riesaminare il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti testosterone.

Il riesame eseguito dal PRAC ha avuto per oggetto tutti i medicinali contenenti testosterone approvati nell'Unione europea. Detti medicinali erano tutti autorizzati a livello nazionale e sono disponibili in diverse forme farmaceutiche: soluzione per iniezione intramuscolare, capsule orali, gel cutaneo, soluzione cutanea e cerotto transdermico.

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili derivati da sperimentazioni cliniche, studi osservazionali, meta-analisi, dati post-immissione in commercio e altri dati pubblicati sui rischi cardiovascolari associati alla terapia con testosterone.

Il PRAC, pur riconoscendo che alcuni studi evidenziano un aumento del rischio di eventi cardiovascolari negli uomini trattati con testosterone, ha osservato che dai risultati di diversi altri studi osservazionali, sperimentazioni cliniche e meta-analisi di sperimentazioni cliniche randomizzate non emergono prove di un'associazione fra testosterone e detti eventi cardiovascolari. A titolo di esempio, studi di recente pubblicazione (*Baillargeon et al., 2014⁶; Corona et al., 2014⁷; Tan et al., 2014⁸; Hildreth et al., 2013⁹*), finalizzati a esaminare il rischio di eventi cardiovascolari con la TT, non hanno riferito aumenti di questo rischio. Inoltre, lo studio RHYME, uno studio di registro osservazionale condotto in sei Paesi europei per valutare l'associazione fra TT (nell'arco di due anni) e l'esito in termini di salute della prostata negli uomini con ipogonadismo, ha osservato anche gli esiti in termini di salute come endpoint secondari. I risultati indicano che i tassi di carcinoma prostatico ed eventi cardiovascolari rientrano nell'intervallo previsto, senza alcuna prova di un aumento del rischio nei pazienti trattati rispetto a quelli non trattati.

Gli studi e le relative limitazioni sono stati considerati unitamente alle prove complessivamente disponibili fino a oggi.

Nell'insieme, il PRAC ha concluso che i risultati presenti in letteratura non palesano un sistematico aumento del rischio di eventi cardiovascolari e non corroborano il segnale relativo a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari in associazione alla terapia con testosterone. Pertanto, tenendo conto della totalità dei dati, si ritiene che il segnale di un aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso di testosterone rimanga debole e non conclusivo. È atteso che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuino a monitorare gli eventi cardiovascolari e che i risultati degli studi in corso siano riportati nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), quando disponibili. Il comitato ha riconosciuto la limitatezza delle informazioni a disposizione sulla terapia con testosterone per l'ipogonadismo correlato all'età e anche la mancanza di valori di riferimento. Saranno necessari ulteriori studi per fornire dati di sicurezza e di efficacia pertinenti in questa popolazione di pazienti.

È noto che, nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, epatica o renale o da cardiopatia ischemica, il trattamento con testosterone può causare complicanze gravi, caratterizzate da edema con

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.

o senza insufficienza cardiaca congestizia. In tale caso, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. Il PRAC ha riconosciuto inoltre che il testosterone può avere un effetto sia diretto sia indiretto sui sistemi cardiovascolari: bassi livelli di testosterone aumentano il rischio di sindrome metabolica, che potrebbe aumentare il rischio di eventi avversi cardiovascolari. D'altro canto, il testosterone stimola la proliferazione di eritrociti, che in teoria potrebbe aumentare il rischio di eventi tromboembolici. Date le conoscenze a oggi disponibili, il PRAC ha raccomandato ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di approfondire lo studio sul possibile meccanismo dell'associazione fra eventi cardiovascolari/tromboembolici venosi e il livello di testosterone e di riferirne i risultati in occasione del prossimo PSUR.

Il testosterone deve essere utilizzato con cautela negli uomini ipertesi. I livelli di testosterone devono essere monitorati sia al basale sia a intervalli regolari durante il trattamento, per assicurare l'adeguatezza della dose somministrata. Inoltre, l'esperienza sulla sicurezza e sull'efficacia dell'uso di testosterone in pazienti di età superiore a 65 anni è limitata. Ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene chiesto di approfondire lo studio, e riferire nel prossimo PSUR, in merito all'utilizzo di tali medicinali in questa popolazione di pazienti e di valutare se il modello di eventi avversi sia paragonabile a quello di altre fasce d'età.

La data di chiusura della raccolta dei dati (*Data Lock Point*, DLP) per il prossimo PSUR, comune per tutti i medicinali contenenti testosterone, è il 31 dicembre 2015.

Sulla base dei punti sopra discussi, il PRAC ha ritenuto giustificato riportare nelle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti testosterone approvati nell'Unione europea che la prescrizione di testosterone per l'ipogonadismo deve basarsi sulla conferma sia delle caratteristiche cliniche sia dei test biochimici. Nelle informazioni sul prodotto devono essere inclusi i dati sulla sicurezza cardiovascolare e sulle ben documentate reazioni avverse a carico del sistema ematico, che possono contribuire al rischio cardiovascolare. Inoltre, il fatto che sussistono dati limitati riguardo ai pazienti anziani di età superiore a 65 anni sarà riportato nel paragrafo delle avvertenze presente nelle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti testosterone.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato quanto segue:

- Il PRAC ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti testosterone.
- Il comitato ha preso in esame gli studi che evidenziavano timori in merito all'aumento del rischio di eventi cardiovascolari associato alla terapia con testosterone, così come i dati disponibili presentati da sperimentazioni cliniche, studi osservazionali, meta-analisi, dati post-immissione in commercio e ulteriori dati pubblicati.
- Il comitato ha osservato che i dati disponibili non palesano un sistematico aumento del rischio di eventi cardiovascolari durante la terapia con testosterone.
- Il PRAC ha notato che parte degli studi presenta limitazioni metodologiche, ossia che alcuni studi evidenziano un aumento del rischio, mentre altri non suggeriscono un rischio e non hanno quindi corroborato tale segnale.
- Il PRAC ha concluso che, sulla base dei dati complessivi attualmente disponibili, l'indicazione di un rischio di eventi cardiovascolari associato alla terapia con testosterone rimane un segnale debole, notando inoltre che altri studi si renderanno disponibili.

- Il comitato ha riconosciuto la limitatezza delle informazioni a disposizione sulla terapia con testosterone per l'ipogonadismo correlato all'età e anche la mancanza di valori di riferimento, per cui saranno necessari ulteriori studi per fornire dati pertinenti in materia di sicurezza e di efficacia in questa popolazione di pazienti.
- Il comitato ha concordato sul fatto che sia giustificato riportare nelle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti testosterone le conoscenze aggiornate sui rischi cardiovascolari associati alla terapia con testosterone e ha raccomandato l'inserimento di modifiche nel paragrafo 4.1 (indicazioni terapeutiche), nel paragrafo 4.4 (avvertenze e precauzioni d'impiego) e nel paragrafo 4.8 (effetti indesiderati) del riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Il PRAC ha concluso inoltre che vi è la necessità per tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di monitorare attentamente il rischio cardiovascolare e di discutere nel prossimo PSUR i risultati, inclusi eventi tromboembolici venosi e possibile(i) meccanismo(i) e modelli di utilizzo nonché eventi avversi nei pazienti di età superiore a 65 anni.

In considerazione di quanto sopra, il PRAC ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti testosterone (vedere Allegato I), per i quali i paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono indicati nell'allegato III e fatte salve le condizioni di cui all'allegato IV della raccomandazione del PRAC.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti testosterone rimane favorevole, fatte salve le condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche raccomandate relativamente alle informazioni sul prodotto.

2. Spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CMDh ha concordato in merito alle conclusioni scientifiche generali e ai motivi della raccomandazione.

Tuttavia, il CMDh ha ritenuto che fosse necessaria una modifica al foglio illustrativo in modo da indicare più chiaramente che i pazienti devono informare il medico se soffrono di ipertensione e anche se seguono il relativo trattamento. La dicitura è stata modificata di conseguenza nel paragrafo 2 del foglio illustrativo, come riportato nell'allegato III.

Accordo del CMDh

Il CMDh, vista la raccomandazione del PRAC del 9 ottobre 2014 ai sensi dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, è giunto a un accordo sulla variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti testosterone, per i quali i paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III e fatte salve le condizioni di cui all'allegato IV.

La tempistica per l'attuazione dell'accordo è riportata nell'allegato V.