

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, onder oplegging van voorwaarden, en gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Wetenschappelijke conclusies en gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) heeft de onderstaande aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) met betrekking tot geneesmiddelen die testosteron bevatten, overwogen:

1 – Aanbeveling van het PRAC

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Testosteron is een androgeen hormoon dat wordt afgescheiden door de leydigcellen in de testis. Het is een essentieel hormoon voor de ontwikkeling van mannelijke reproductieve weefsels zoals de testis en de prostaat en voor het bevorderen van secundaire geslachtskenmerken zoals toename van de spier- en botmassa en de groei van lichaamsbehaarings (Dollery *et al.*, 1991¹).

Hypogonadisme bij mannen is een aangeboren of verworven syndroom, waarbij de testis geen fysiologische concentraties testosteron en spermatozoïden aanmaakt als gevolg van een verstoring in de hypothalamus-hypofyse-testis-as (HPTA)

Hypogonadisme wordt ingedeeld in primair testiculair falen als gevolg van een probleem in de testikels en secundair testiculair falen als gevolg van een probleem in de hypothalamus of de hypofyse. De klinische symptomen zijn afhankelijk van de leeftijd waarop de androgeendeficiëntie ontstaat. Indien het hypogonadisme zich ontwikkelt vóór de puberteit, bijvoorbeeld als onderdeel van een genetische aandoening, vertonen de mannen een eunuchoid lichaamsbouw, een vertraagde ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken en een hoge stem. Indien het hypogonadisme zich ontwikkelt na de puberteit, zijn de symptomen minder specifiek en zijn de kenmerken o.a. verminderde seksuele functie, onvruchtbaarheid, verminderde energie, terneergeslagenheid, lichte anemie, verminderde spiermassa en spierkracht, toename van de hoeveelheid lichaamsvet en de BMI (richtsnoer van de Endocrine Society).

Het voornaamste doel van testosterontherapie (TT) is normale fysiologische concentraties testosteron tot stand te brengen ter verlichting van symptomen van hypogonadisme zoals seksuele functie, onvruchtbaarheid, verminderde energie, terneergeslagenheid, lichte anemie, verminderde spiermassa en spierkracht, toename van de hoeveelheid lichaamsvet en de *body mass index* (BMI), en psychische beperkingen. Er zijn geen alternatieven voor de behandeling met testosteron voor mannelijk hypogonadisme (Buvat *et al.*, 2013²)

Evenals bij andere androgenen en anabole steroïden is bij gebruik van testosteron voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, nier- en leverfunctiestoornissen, epilepsie, migraine, diabetes mellitus of andere aandoeningen die kunnen verergeren door het mogelijke optreden van vochtretenie of oedeem.

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.

Er werd bezorgdheid geuit over een potentieel verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen, met name myocardinfarct, bij mannen die met testosteron behandeld worden en die een reeds bestaande hartaandoening hebben (*Finkle et al., 2014*³, *Vigen et al., 2013*⁴ en *Xu et al., 2013*⁵). Er werd derhalve een verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet om de baten-
risicoverhouding van geneesmiddelen die testosteron bevatten te beoordelen.

Alle in de Europese Unie goedgekeurde geneesmiddelen die testosteron bevatten, werden in de door het PRAC uitgevoerde beoordeling opgenomen. Alle geneesmiddelen werden op nationaal niveau toegelaten en zijn in verschillende farmaceutische vormen verkrijgbaar: oplossing voor intramusculaire injectie, orale capsules, cutane gel, cutane oplossing en transdermale pleister.

Het PRAC beoordeelde alle beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken, observationele onderzoeken, meta-analyses, gegevens verkregen na het in de handel brengen en andere gepubliceerde gegevens over het cardiovasculaire risico in verband met testosterontherapie.

Het PRAC erkende dat enkele onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen bij mannen die met testosteron behandeld worden. Het PRAC constateerde dat de bevindingen van verschillende andere observationele onderzoeken, klinische proeven en meta-analyses van gerandomiseerde klinische proeven geen bewijs leveren voor een verband tussen testosteron en cardiovasculaire voorvallen. In recent gepubliceerde onderzoeken (*Baillargeon et al., 2014*⁶; *Corona et al., 2014*⁷; *Tan et al., 2014*⁸; *Hildreth et al., 2013*⁹) met als doel het risico op cardiovasculaire voorvallen bij TT te onderzoeken, werd bijvoorbeeld geen melding gemaakt van een verhoging van dit risico. In het RHYME-onderzoek, een observationeel registeronderzoek uitgevoerd in zes Europese landen waarin (gedurende twee jaar) het verband tussen TT en gezondheidsuitkomsten voor de prostaat bij mannen met hypogonadisme werd beoordeeld, werd ook gekeken naar gezondheidsuitkomsten als secundaire eindpunten. De resultaten wijzen erop dat het aantal gevallen van prostaatkanker en cardiovasculaire voorvallen binnen het verwachte bereik viel, zonder aanwijzingen voor een verhoogd risico bij behandelde patiënten ten opzichte van onbehandelde patiënten.

De onderzoeken en de beperkingen ervan werden samen met al het bewijsmateriaal dat tot op heden beschikbaar is, beoordeeld.

Over het geheel genomen concludeerde het PRAC dat de bevindingen in de literatuur niet consistent op een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen wijzen en het signaal van een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen in verband met testosterontherapie niet bevestigen. Op basis van het geheel aan gegevens wordt derhalve geoordeeld dat het signaal van een verhoogd cardiovasculair risico in verband met het gebruik van testosteron zwak en onduidelijk blijft. Verwacht wordt dat de vergunninghouders cardiovasculaire voorvallen zullen blijven volgen en dat de bevindingen van lopende onderzoeken in periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) zullen worden opgenomen wanneer deze beschikbaar zijn. Het PRAC erkende dat er beperkte informatie beschikbaar is over

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. 6 nov. 2013;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 (op de website geplaatst op 19 augustus 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), p. 238, abstract # 1353; beschikbaar op: <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.

testosterontherapie voor leeftijdgerelateerd hypogonadisme en dat er onvoldoende referentiewaarden zijn. Er zal verder onderzoek nodig zijn om relevante veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor deze patiëntenpopulatie te verkrijgen.

Het is bekend dat behandeling met testosteron bij patiënten die lijden aan ernstige cardiale, lever- of nierinsufficiëntie of ischemische hartziekte, kan leiden tot ernstige complicaties gekenmerkt door oedeem met of zonder congestief hartfalen. In dat geval dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Het PRAC erkende ook dat testosteron zowel rechtstreeks als indirect effect kan hebben op het cardiovasculaire stelsel: een laag testosterongehalte verhoogt het risico op het metabool syndroom, wat mogelijk leidt tot een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen. Testosteron stimuleert daarentegen de proliferatie van rode bloedcellen, wat in theorie het risico trombo-embolische voorvallen verkleint. Gelet op wat tot op heden bekend is, adviseerde het PRAC de vergunninghouders om het mogelijke mechanisme met betrekking tot het verband tussen cardiovasculaire/veneuze trombo-embolische voorvallen en de concentratie testosteron verder te onderzoeken en hiervan verslag te doen in de volgende PSUR.

Testosteron moet bij mannen met hypertensie met voorzichtigheid worden gebruikt en het testosterongehalte moet bij de baseline alsook regelmatig tijdens de behandeling worden gecontroleerd om te waarborgen dat de juiste dosis wordt toegediend. Bovendien is er beperkte ervaring opgedaan met de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van testosteron bij patiënten ouder dan 65 jaar. De vergunninghouders wordt verzocht het gebruik van deze middelen bij deze patiëntenpopulatie te onderzoeken en in de volgende PSUR hiervan verslag te doen en te beoordelen of het patroon van bijwerkingen vergelijkbaar is met dat in andere leeftijdsgroepen.

De gemeenschappelijke gegevensafsluitingsdatum voor de volgende PSUR is 31 december 2015 voor alle geneesmiddelen die testosteron bevatten.

Op basis van al het voorgaande achtte het PRAC het gerechtvaardigd om in de productinformatie van alle in de Europese Unie goedgekeurde geneesmiddelen die testosteron bevatten aan te geven dat het voorschrijven van testosteron voor hypogonadisme gebaseerd dient te zijn op bevestiging van klinische kenmerken en biochemisch onderzoek. Informatie over de cardiovasculaire veiligheid en goed gedocumenteerde bijwerkingen met betrekking tot het bloedstelsel, die aan het cardiovasculaire risico kunnen bijdragen, dient in de productinformatie te worden opgenomen. Bovendien zijn er beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot patiënten ouder dan 65 jaar en dit zal ook worden aangegeven in de rubriek 'waarschuwingen' van de productinformatie van alle geneesmiddelen die testosteron bevatten.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die testosteron bevatten, in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC de onderzoeken die leidden tot een toegenomen bezorgdheid over het verhoogde risico op cardiovasculaire voorvallen in verband met testosterontherapie en de ingediende beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken, observationele onderzoeken, meta-analyses, gegevens verkregen na het in de handel brengen en andere gepubliceerde gegevens, heeft beoordeeld;
- het PRAC opmerkte dat de beschikbare gegevens niet consistent wijzen op een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen tijdens testosterontherapie;

- het PRAC opmerkte dat enkele onderzoeken methodologische beperkingen hebben; enkele onderzoeken op een verhoogd risico wijzen terwijl andere niet op een risico wijzen en het signaal derhalve niet hebben bevestigd;
- het PRAC concludeerde dat op basis van het geheel aan gegevens dat momenteel beschikbaar is, het gesuggereerde risico op cardiovasculaire voorvallen in verband met testosterontherapie een zwak signaal blijft; het PRAC opmerkte dat er nog andere onderzoeken beschikbaar zullen komen;
- het PRAC erkende dat er beperkte informatie beschikbaar is over testosterontherapie voor leeftijdgerelateerd hypogonadisme en dat er onvoldoende referentiewaarden zijn; er verder onderzoek nodig zal zijn om relevante veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor deze patiëntenpopulatie te verkrijgen;
- het PRAC het erover eens was dat het gerechtvaardigd is om in de productinformatie van alle geneesmiddelen die testosteron bevatten de huidige kennis over het cardiovasculaire risico in verband met testosterontherapie op te nemen, en adviseerde wijzigingen in rubriek 4.1 (Therapeutische indicaties), rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en rubriek 4.8 (Bijwerkingen) van de samenvatting van de productkenmerken aan te brengen;
- het PRAC ook concludeerde dat het wenselijk is dat alle vergunninghouders het cardiovasculaire risico nauwlettend volgen en de bevindingen, waaronder veneuze trombo-embolische voorvallen en (een) mogelijk(e) mechanisme(n) en gebruikspatronen en bijwerkingen bij patiënten ouder dan 65 jaar, bespreken in de volgende PSUR;

adviseert het PRAC, gelet op het bovenstaande, de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen die testosteron bevatten (zie bijlage I), waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III, onder oplegging van de in bijlage IV van de aanbeveling van het PRAC vermelde voorwaarden.

Het PRAC concludeerde dientengevolge dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die testosteron bevatten nog steeds gunstig is, mits aan de voorwaarden wordt voldaan die zijn verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, en op voorwaarde dat de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd.

2 – Gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft de CMD(h) ingestemd met de algemene wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling.

De CMD(h) was echter van mening dat er een wijziging in de bijsluiter moest worden aangebracht om te verduidelijken dat patiënten het hun arts moeten vertellen als ze hoge bloeddruk hebben, ook wanneer ze al voor hoge bloeddruk worden behandeld. De formulering werd dienovereenkomstig gewijzigd in rubriek 2 van de bijsluiter, zoals uiteengezet in bijlage III.

Overeenkomst van de CMD(h)

De CMD(h) bereikte, na de aanbeveling van het PRAC van 9 oktober 2014 overeenkomstig artikel 107 duodecies, leden 1 en 2, van Richtlijn 2001/83/EG te hebben overwogen, overeenstemming over de

wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die testosteron bevatten, waarvoor de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden beschreven in bijlage III, onder oplegging van de in bijlage IV vermelde voorwaarden.

Het tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst wordt uiteengezet in bijlage V.