

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado sujeitas a condições e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Conclusões científicas e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

O CMDh considerou a recomendação do PRAC *infra* relativamente aos medicamentos contendo testosterona:

1 - Recomendação do PRAC

Resumo da avaliação científica realizada pelo PRAC

A testosterona é uma hormona androgénica segregada pelas células de Leydig nos testículos. Trata-se de uma hormona essencial para o desenvolvimento dos tecidos humanos reprodutores como os testículos e a próstata e para potenciar as características masculinas secundárias, tais como aumento de músculo, massa óssea e o crescimento de pelos corporais (Dollery *et al.*, 1991¹).

O hipogonadismo masculino é uma síndrome congénita ou adquirida, que resulta na incapacidade de os testículos sintetizarem níveis fisiológicos de testosterona e espermatozoides, devido à falha do eixo hipotálamo-hipófise- testículos (HPT).

O hipogonadismo é classificado como falha testicular primária devido a um problema nos testículos e como falha testicular secundária devido a um problema no hipotálamo ou na glândula pituitária. Os sintomas clínicos dependem da idade e do início da deficiência androgénica. Se o hipogonadismo se desenvolver antes da puberdade, ou seja enquanto parte de uma doença genética, os homens apresentarão proporções eunucóides, um atraso nas características sexuais secundárias e uma voz aguda. Os sintomas são menos específicos se o hipogonadismo se desenvolver após a puberdade e caracterizam-se, por exemplo, por uma diminuição da função sexual, infertilidade, diminuição de energia, espírito deprimido, anemia ligeira, redução do volume muscular e da resistência, aumento da gordura corporal e do IMC (orientação da Sociedade de Endocrinologia).

O principal objetivo da terapia com testosterona (TT) consiste em alcançar níveis fisiológicos normais de níveis de testosterona para aliviar os sintomas do hipogonadismo como diminuição da função sexual, infertilidade, diminuição de energia, espírito deprimido, anemia ligeira, redução do volume muscular e da resistência, aumento da gordura corporal e do IMC e deficiência psicológica. Não existem alternativas de tratamento à testosterona para o hipogonadismo masculino (Buvat *et al.*, 2013²).

A testosterona, bem como outros esteroides androgénicos e anabolizantes, devem ser utilizados com cautela nos doentes com problemas cardiovasculares, insuficiência renal ou hepática, epilepsia, cefaleias, diabetes mellitus ou outras situações suscetíveis de serem agravadas pela eventual retenção de líquidos ou edemas causados.

Foram manifestadas preocupações relativamente ao potencial aumento do risco de acidentes cardiovasculares, nomeadamente enfarte do miocárdio, nos homens tratados com testosterona e que tenham doença cardiovascular preexistente (Finkle *et al.*, 2014³; Vigen *et al.*, 2013⁴ and 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.

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.

2013⁵). Por conseguinte, foi iniciada uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, a fim de analisar a relação risco-benefício dos medicamentos contendo testosterona.

Todos os medicamentos contendo testosterona aprovados na União Europeia foram incluídos nesta análise realizada pelo PRAC. Foram todos autorizados a nível nacional e encontram-se disponíveis sob diferentes formas farmacêuticas: solução para injeção intramuscular, cápsulas orais, gel cutâneo, solução cutânea e adesivo transdérmico.

O PRAC analisou todos os dados disponíveis derivados dos ensaios clínicos, estudos observacionais, meta-análises, dados de pós-comercialização e dados suplementares publicados sobre os riscos cardiovasculares associados à terapia com testosterona.

O PRAC reconhece que alguns estudos demonstram um maior risco de acidentes cardiovasculares nos homens tratados com testosterona. O PRAC salientou que os achados de vários estudos observacionais, ensaios clínicos e meta-análises de ensaios clínicos randomizados não apresentam provas de uma associação entre a testosterona e os acidentes cardiovasculares. A título de exemplo, os estudos recentemente publicados (*Baillargeon et al., 2014⁶; Corona et al., 2014⁷; Tan et al., 2014⁸; Hildreth et al., 2013⁹*), que visavam examinar o risco de acidentes cardiovasculares na TT, não indicaram um aumento deste risco. Além disso, o estudo RHYME, um estudo de registo observacional realizado em 6 países europeus que avalia a associação entre a TT (ao longo de dois anos) e o resultado em matéria de saúde da próstata nos homens com hipogonadismo também considerou os resultados em matéria de saúde como desfechos secundários. Os resultados sugerem que as taxas de cancro da próstata e de acidentes cardiovasculares se encontravam dentro do intervalo antecipado, sem provas de aumento do risco em doentes tratados face a doentes não tratados.

Os estudos e as respetivas limitações foram analisados juntamente com as provas globais disponíveis à data.

Em termos gerais, o PRAC concluiu que os achados publicados na literatura não demonstram sistematicamente um maior risco de acidentes cardiovasculares e não corroboram o sinal de um maior risco de acidentes cardiovasculares associados à terapia com testosterona. Por conseguinte, tendo em conta a totalidade dos dados, considera-se que o sinal de um maior risco cardiovascular associado à utilização da testosterona continua a ser débil e inconclusivo. Espera-se que os titulares da Autorização de Introdução no Mercado continuem a controlar os acidentes cardiovasculares e espera-se que os achados dos estudos em curso estejam patentes nos relatórios periódicos de atualização em matéria de segurança (PSUR), quando disponíveis. O Comité reconhece as informações limitadas disponíveis sobre a terapia com testosterona para o hipogonadismo relacionado com a idade, bem como a falta de referências. Vão ser necessários estudos suplementares para fornecerem dados relevantes em matéria de segurança e eficácia neste grupo de doentes.

É sabido que nos doentes que sofrem de insuficiência cardíaca, hepática ou renal aguda ou de cardiopatia isquémica, o tratamento com testosterona pode causar complicações graves caracterizadas por edemas com ou sem insuficiência cardíaca congestiva. Nesse caso, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. O PRAC reconheceu igualmente que a testosterona pode ter um efeito

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.

direto e indireto nos sistemas cardiovasculares: os níveis baixos de testosterona aumentam o risco da síndrome metabólica, o que pode, eventualmente, aumentar o risco de acidentes cardiovasculares. Por outro lado, a testosterona aumenta a proliferação dos glóbulos vermelhos, o que, teoricamente, pode aumentar o risco de acidentes tromboembólicos. Face aos conhecimentos disponíveis à data, o PRAC recomendou que o eventual mecanismo sobre a associação entre os acidentes cardiovasculares/tromboembólicos venosos e o nível de testosterona sejam investigados de forma mais exaustiva pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado e comunicados no próximo PSUR.

A testosterona deve ser utilizada com cautela nos homens com hipertensão e os níveis de testosterona devem ser acompanhados a intervalos de referência e regulares durante o tratamento, a fim de assegurar a adequação da dose administrada. Além disso, existe uma experiência limitada no tocante à segurança e eficácia da utilização de testosterona em doentes com mais de 65 anos de idade. Os titulares da Autorização de Introdução no Mercado são solicitados a investigarem e comunicarem no próximo PSUR sobre a utilização destes produtos neste grupo de doentes e a analisarem se o padrão de reações adversas é comparável aos demais grupos etários.

O próximo PSUR terá uma data de fecho dos dados (DLP) comum a todos os medicamentos contendo testosterona que será 31 de dezembro de 2015.

Com base em todos os aspetos debatidos *supra*, o PRAC considerou justificado refletir na informação do medicamento de todos os medicamentos contendo testosterona aprovados na União Europeia que a prescrição da testosterona para o hipogonadismo deve ter por base a confirmação das características clínicas e dos ensaios bioquímicos. A informação sobre a segurança cardiovascular e as reações adversas do sistema sanguíneo bem documentadas, que podem contribuir para o risco cardiovascular, devem ser incluídas na informação do medicamento. Além disso, que existem dados limitados relativamente aos doentes idosos com mais de 65 anos e tal deverá também constar na secção de advertências da informação do medicamento de todos os medicamentos contendo testosterona.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos contendo testosterona.
- O Comité considerou os estudos que levantaram grandes dúvidas sobre o risco acrescido de acidentes cardiovasculares associados à terapia com testosterona e os dados disponíveis apresentados derivados dos ensaios clínicos, dos estudos observacionais, das meta-análises, dos dados de pós-comercialização e dos dados suplementares publicados.
- O Comité salientou que os dados disponíveis não demonstram sistematicamente um risco acrescido de acidentes cardiovasculares durante a terapia com testosterona.
- O PRAC sublinhou que alguns estudos têm limitações metodológicas. Alguns estudos demonstram um risco acrescido, ao passo que outros não sugerem um risco e, portanto, não corroboraram o sinal.
- O PRAC concluiu que, com base nos dados globais atualmente disponíveis, o risco sugerido para acidentes cardiovasculares associados à terapia com testosterona continua a ser um sinal débil. O PRAC salientou que outros estudos ficarão disponíveis.
- O Comité reconheceu as informações limitadas disponíveis sobre a terapia com testosterona para o hipogonadismo relacionado com a idade, bem como a falta de valores de referência.

Vão ser necessários estudos suplementares para fornecerem dados relevantes em matéria de segurança e eficácia neste grupo de doentes.

- O Comité concordou ser justificado refletir na informação do medicamento de todos os medicamentos contendo testosterona e nos conhecimentos atuais sobre os riscos cardiovasculares associados à terapia com testosterona e recomendou a introdução de alterações à secção 4.1 (Indicações terapêuticas), à secção 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização) e à secção 4.8 (Efeitos indesejáveis) do Resumo das Características do Medicamento.
- O PRAC concluiu igualmente haver a necessidade de todos os titulares da Autorização de Introdução no Mercado controlarem de perto o risco cardiovascular e debaterem as conclusões, incluindo os acidentes tromboembólicos venosos e os eventuais mecanismos e padrão de utilização e reações adversas nos doentes com mais de 65 anos de idade no próximo PSUR.

Atendendo ao exposto, o PRAC recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo testosterona (ver Anexo I), para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo se encontram definidas no Anexo III e sujeitas às condições estipuladas no Anexo IV da recomendação do PRAC.

O PRAC, conseqüentemente, concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo testosterona mantém-se favorável, sujeita às condições aplicáveis às autorizações de introdução no mercado e tendo em conta as alterações recomendadas à informação do medicamento.

2 –Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Após ter analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concordou com as conclusões científicas gerais e os fundamentos da recomendação.

Não obstante, o CMDh considerou ser necessária uma alteração do folheto informativo, a fim de ficar mais claro para os doentes que devem informar o seu médico se sofrerem de hipertensão arterial, mas também se estiverem a receber tratamento para a hipertensão arterial. A redação foi alterada em conformidade na secção 2 do Folheto Informativo como definido no Anexo III.

Acordo do CMDh

O CMDh, tendo considerado a recomendação do PRAC de 9 de outubro de 2014 nos termos do artigo 107.º-k, n.ºs 1 e 2, da Diretiva 2001/83/CE, alcançou um acordo sobre a alteração das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo testosterona para os quais as secções relevantes do resumo das características do medicamento e do folheto informativo encontram-se definidas no Anexo III e sujeitas às condições estipuladas no Anexo IV.

O prazo para a aplicação do acordo encontra-se definido no Anexo V.