

Anexa II

**Concluzii științifice și motivele modificării condițiilor autorizațiilor de
introducere pe piață sub rezerva condițiilor și a explicațiilor detaliate ale
motivelor științifice pentru diferențele față de recomandările PRAC**

Concluzii științifice și explicațiile detaliate ale motivelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

CMDh a analizat recomandarea PRAC cu privire la medicamentele care conțin testosteron, prezentată mai jos:

1 - Recomandarea PRAC

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Testosteronul este un hormon androgen secretat de celulele Leydig din testicule. Acesta este un hormon esențial pentru dezvoltarea țesuturilor reproductive la bărbați, cum sunt testiculele și prostata, și în favorizarea caracterelor sexuale secundare, cum sunt dezvoltarea mușchilor, a masei osoase și creșterea părului pe corp (*Dollery et al., 1991*¹).

Hipogonadismul la bărbați este un sindrom, congenital sau dobândit, în care testiculele nu reușesc să producă nivelurile fiziologice de testosteron și spermatozoizi, deoarece există o disfuncție a axei hipotalamo-hipofizo-testiculare (HHT).

Hipogonadismul se clasifică în incapacitate testiculară primară, datorată unei probleme la nivelul testiculelor, și incapacitate testiculară secundară, datorată unei probleme la nivelul hipotalamusului sau al glandei pituitare. Simptomele clinice depind de vârsta la care se instalează deficitul de hormoni androgeni. Dacă hipogonadismul se dezvoltă înainte de pubertate, de exemplu ca parte a unei afecțiuni genetice, bărbatul va prezenta proporții eunucoide, întârzierea caracterelor sexuale secundare și voce înaltă. Simptomele sunt mai puțin specifice în cazul în care hipogonadismul se dezvoltă după pubertate și se caracterizează, de exemplu, prin reducerea funcției sexuale, infertilitate, scăderea energiei, stare depresivă, anemie ușoară, reducerea volumului și forței musculare, creșterea țesutului adipos și a IMC (ghidul Societății de Endocrinologie).

Scopul principal al terapiei cu testosteron (TT) este reprezentat de atingerea unor niveluri normale ale testosteronului pentru ameliorarea simptomelor hipogonadismului, cum sunt reducerea funcției sexuale, infertilitatea, scăderea energiei, starea depresivă, anemia ușoară, reducerea volumului și forței musculare, creșterea țesutului adipos și a indicelui masei corporale (IMC) și afectarea psihică. Nu există alternative la tratamentul cu testosteron pentru hipogonadismul la bărbați (*Buvat et al., 2013*²).

Testosteronul, la fel ca alți steroizi androgeni și anabolizanți, trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare, insuficiență renală sau hepatică, epilepsie, migrenă, diabet zaharat sau alte afecțiuni care pot fi agravate de posibila retenție de fluide sau de producerea de edeme.

Au fost exprimate motive de îngrijorare cu privire la un risc potențial crescut de evenimente cardiovasculare, și anume infarct miocardic, la bărbații tratați cu testosteron care au boală cardiacă preexistentă (*Finkle et al, 2014*³; *Vigen et al, 2013*⁴ și *Xu et al, 2013*⁵). Prin urmare, a fost inițiată o

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.

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.

sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pentru evaluarea raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin testosteron.

În această evaluare realizată de PRAC au fost incluse toate medicamentele care conțin testosteron, aprobate în Uniunea Europeană. Toate medicamentele au fost autorizate prin procedura națională și sunt disponibile sub diferite forme farmaceutice: soluție pentru injecție intramusculară, capsule orale, gel cutanat, soluție cutanată și platură transdermică.

PRAC a evaluat toate datele disponibile obținute din studiile clinice, studiile observaționale, metaanalize, datele ulterioare introducerii pe piață și datele suplimentare publicate privind riscurile cardiovasculare asociate cu terapia cu testosteron.

PRAC a recunoscut că unele studii indică un risc crescut de evenimente cardiovasculare la bărbații tratați cu testosteron. PRAC a remarcat că rezultatele din alte studii observaționale, studii clinice și metaanalize ale studiilor clinice randomizate nu oferă dovezi ale unei asocieri între testosteron și evenimentele cardiovasculare. Ca exemplu, studii recent publicate (*Baillargeon et al., 2014*⁶; *Corona et al., 2014*⁷; *Tan et al., 2014*⁸; *Hildreth et al., 2013*⁹), care au avut ca obiectiv examinarea riscului de evenimente cardiovasculare în asociere cu TT, nu au raportat o creștere a acestui risc. De asemenea, studiul RHYME, un studiu observațional, de registru, realizat în 6 țări europene, care a evaluat asocierea dintre TT (pe parcursul a doi ani) și impactul asupra sănătății prostatei la bărbații cu hipogonadism, a urmărit și efectele asupra sănătății drept criterii finale de evaluare. Rezultatele sugerează că ratele de apariție a cancerului de prostată și a evenimentelor cardiovasculare s-au situat în intervalul anticipat, fără nicio dovadă de creștere a riscului la pacienții tratați față de cei netratați.

Au fost analizate studiile și limitările acestora împreună cu ansamblul dovezilor disponibile în prezent.

În general, PRAC a concluzionat că rezultatele din literatura de specialitate nu demonstrează în mod constant o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare și nu coroborează semnalul unui risc crescut de evenimente cardiovasculare asociate cu terapia cu testosteron. Prin urmare, ținând cont de ansamblul datelor, se consideră că semnalul unei creșteri a riscului cardiovascular asociat cu utilizarea testosteronului rămâne slab și neconcludent. Se așteaptă ca titularii autorizațiilor de introducere pe piață să continue să monitorizeze evenimentele cardiovasculare și ca, atunci când vor fi disponibile, rezultatele studiilor în curs de derulare să fie reflectate în rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS). Comitetul a recunoscut disponibilitatea limitată a informațiilor privind terapia cu testosteron pentru hipogonadismul legat de vârstă, precum și lipsa referințelor. Vor fi necesare studii suplimentare pentru a furniza date relevante privind siguranța și eficacitatea la această populație de pacienți.

Se cunoaște faptul că la pacienții care suferă de insuficiență cardiacă, hepatică sau renală severă sau de boală cardiacă ischemică, tratamentul cu testosteron poate cauza complicații severe caracterizate prin edeme cu sau fără insuficiență cardiacă congestivă. În acest caz, tratamentul trebuie oprit imediat. De asemenea, PRAC a recunoscut faptul că testosteronul poate avea atât un efect direct, cât și unul indirect asupra sistemului cardiovascular: nivelul redus de testosteron crește riscul de sindrom metabolic, care ar putea crește probabil riscul de evenimente adverse cardiovasculare. Pe de altă parte, testosteronul stimulează proliferarea globulelor roșii din sânge, ceea ce teoretic ar crește riscul

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.

de evenimente tromboembolice. Date fiind cunoștințele actuale, PRAC a recomandat ca mecanismul posibil privind asocierea dintre evenimentele cardiovasculare/tromboembolice venoase și nivelul testosteronului să fie investigat în continuare de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață și să fie raportat în RPAS.

Testosteronul trebuie utilizat cu precauție la bărbații cu hipertensiune, iar nivelurile de testosteron trebuie monitorizate atât la momentul inițial, cât și la intervale regulate în timpul tratamentului pentru a se asigura caracterul adecvat al dozei administrate. În plus, experiența privind siguranța și eficacitatea utilizării testosteronului la pacienții cu vârsta peste 65 de ani este limitată. Titularilor autorizațiilor de introducere pe piață li s-a solicitat să investigheze și să raporteze în următorul RPAS utilizarea acestor produse la această populație de pacienți și să analizeze dacă tiparul evenimentelor adverse este comparabil cu cel al altor grupe de vârstă.

Următorul RPAS va avea o dată limită comună pentru primirea informațiilor, 31 decembrie 2015, pentru toate medicamentele care conțin testosteron.

Pe baza celor discutate anterior, PRAC a considerat că este justificat ca informațiile referitoare la produs ale tuturor medicamentelor care conțin testosteron autorizate în Uniunea Europeană să reflecte faptul că prescrierea testosteronului pentru hipogonadism trebuie să se bazeze atât pe confirmarea caracteristicilor clinice, cât și pe testarea biochimică. Informațiile privind siguranța cardiovasculară și reacțiile adverse bine documentate asupra sistemului sangvin, care pot contribui la riscul cardiovascular, trebuie incluse în informațiile referitoare la produs. De asemenea, faptul că există date limitate privind pacienții vârstnici de peste 65 de ani va trebui să fie reflectat la punctul de atenționări din informațiile referitoare la produs ale tuturor medicamentelor care conțin testosteron.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin testosteron;
- comitetul a analizat studiile care au ridicat motive de îngrijorare cu privire la riscul crescut de evenimente cardiovasculare asociat cu terapia cu testosteron și datele disponibile prezentate din studiile clinice, studiile observaționale, metaanalize, datele ulterioare introducerii pe piață și datele suplimentare publicate;
- comitetul a remarcat că datele disponibile nu demonstrează în mod constant o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare în timpul terapiei cu testosteron;
- PRAC a remarcat că unele studii prezintă limitări metodologice. Unele studii au indicat un risc crescut, în timp ce altele nu sugerează un risc și, prin urmare, semnalul nu a fost coroborat;
- PRAC a concluzionat că, pe baza ansamblului datelor disponibile în prezent, riscul sugerat de evenimente cardiovasculare asociat cu terapia cu testosteron rămâne un semnal slab. PRAC a remarcat faptul că alte studii vor deveni disponibile;
- comitetul a recunoscut disponibilitatea limitată a informațiilor privind terapia cu testosteron pentru hipogonadismul legat de vârstă, precum și lipsa valorilor de referință. Vor fi necesare studii suplimentare pentru a furniza date relevante privind siguranța și eficacitatea la această populație de pacienți;

- comitetul a fost de acord că se justifică reflectarea în informațiile referitoare la produs ale tuturor medicamentelor care conțin testosteron a cunoștințelor actuale privind riscurile cardiovasculare asociate cu terapia cu testosteron și a recomandat modificări la punctul 4.1 (indicații terapeutice), punctul 4.4 (atenționări și precauții pentru utilizare) și punctul 4.8 (reacții adverse) din Rezumatul caracteristicilor produsului;
- de asemenea, PRAC a concluzionat că este necesar ca toți titularii autorizațiilor de introducere pe piață să monitorizeze cu atenție riscul cardiovascular și, în următorul RPAS, să discute rezultatele, inclusiv evenimentele tromboembolice venoase, mecanismul (mecanismele) posibil(e), tiparul de utilizare și evenimentele adverse la pacienții vârstnici de peste 65 de ani.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin testosteron (vezi anexa I) pentru care punctele relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului sunt stabilite în anexa III și sub rezerva condițiilor stabilite în anexa IV a recomandării PRAC.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin testosteron rămâne favorabil sub rezerva condițiilor pentru autorizațiile de introducere pe piață și ținând cont de modificările recomandate pentru informațiile referitoare la produs.

2 – Explicația detaliată a motivelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CMDh a fost de acord cu concluziile științifice generale și cu motivele recomandării.

Totuși, CMDh a considerat că este necesară o modificare în prospect pentru a spori claritatea pentru pacienții care trebuie să își informeze medicul dacă au tensiune arterială crescută, dar și dacă sunt tratați pentru tensiune arterială crescută. Formularea a fost modificată în acest sens la punctul 2 din prospect, astfel cum este stabilit în anexa III.

Acordul CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 9 octombrie 2014, în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a ajuns la un acord privind modificarea autorizațiilor de introducere pe piață ale medicamentelor care conțin testosteron pentru care punctele relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt stabilite în anexa III și sub rezerva condițiilor stabilite în anexa IV.

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului este prevăzut în anexa V.