

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning på vissa villkor och detaljerad förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna mot PRAC:s rekommendation

Vetenskapliga slutsatser och detaljerad förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna mot PRAC:s rekommendation

CMD(h) beaktade nedanstående rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel avseende läkemedel innehållande testosteron:

1 - PRAC:s rekommendation

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av PRAC

Testosteron är ett androgener hormon som utsöndras av Leydigcellerna i testiklarna. Det är ett essentiellt hormon för utvecklingen av manliga reproduktionsvävnader såsom testiklarna och prostatan och främjar sekundära könskaraktärer såsom ökad muskelmassa, benmassa och kroppsbehåringen (Dollery et al., 1991⁽¹⁾).

Hypogonadism hos män är ett medfött eller förvärvat syndrom, där testiklarna till följd av en störning i axeln hypotalamus-hypofysen-testiklarna inte förmår producera fysiologiska nivåer av testosteron och spermier.

Hypogonadism delas in i primär testissvikt till följd av ett problem i testiklarna och sekundär testissvikt till följd av ett problem i hypotalamus eller hypofysen. De kliniska symtomen beror på åldern vid androgenbristens debut. Om hypogonadism utvecklas före puberteten, t.ex. som del av en genetisk sjukdom, kommer män att ha eunukoida proportioner, försenade sekundära könskaraktärer och en röst med högt tonläge. Symtomen är mindre specifika om hypogonadismen utvecklas efter puberteten och kännetecknas av t.ex. minskad sexuell funktion, infertilitet, minskad energi, depression, lindrig anemi, minskad muskelmassa och muskelstyrka, ökat kroppsfett och BMI (riktlinje från Endocrine Society).

Det främsta målet med testosteronbehandling är att uppnå normala fysiologiska nivåer av testosteron för att lindra symtomen på hypogonadism såsom minskad sexuell funktion, infertilitet, minskad energi, depression, lindrig anemi, minskad muskelmassa och muskelstyrka, ökat kroppsfett och BMI (body mass index) samt nedsatt psykologisk funktion. Det finns inga behandlingsalternativ till testosteron för manlig hypogonadism (Buvat et al., 2013⁽²⁾).

Liksom andra androgener och anabola steroider, bör testosteron ges med försiktighet till patienter med kardiovaskulära störningar, nedsatt njur- eller leverfunktion, epilepsi, migrän, diabetes mellitus eller andra tillstånd som kan förvärras av den eventuella vätskeretentionen eller ödemet som förorsakas.

Farhågor togs upp avseende en potentiellt ökad risk för kardiovaskulära händelser, dvs. myokardinfarkt, hos män som behandlas med testosteron och som har befintlig hjärtsjukdom (Finkle et al., 2014⁽³⁾; Vigen et al., 2013⁽⁴⁾ och Xu et al., 2013⁽⁵⁾). Ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG inleddes därför för att granska nytta-riskförhållandet för testosteroninnehållande läkemedel.

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.

Alla testosteroninnehållande läkemedel som godkänts i EU ingick i denna granskning som utfördes av PRAC. Samtliga läkemedel var nationellt godkända och finns i olika läkemedelsformer: lösning för intramuskulär injektion, orala kapslar, kutan gel, kutan lösning och depotplåster.

PRAC granskade samtliga tillgängliga data från kliniska studier, observationsstudier, metaanalyser, data efter godkännande för försäljning och ytterligare publicerade data om kardiovaskulära risker i samband med testosteronbehandling.

PRAC konstaterade att vissa studier visar på en ökad risk för kardiovaskulära händelser hos män som behandlas med testosteron. PRAC noterade att fynden från flera andra observationsstudier, kliniska prövningar och metaanalys av randomiserade kliniska prövningar inte ger belägg för ett samband mellan testosteron och kardiovaskulära händelser. Nyligen publicerade studier (*Baillargeon et al., 2014* ⁽⁶⁾; *Corona et al., 2014* ⁽⁷⁾; *Tan et al., 2014* ⁽⁸⁾; *Hildreth et al., 2013* ⁽⁹⁾), som hade som mål att undersöka risken för kardiovaskulära händelser med testosteronbehandling, rapporterade exempelvis ingen ökning av denna risk. Hälsoresultat som sekundära effektmått undersöktes även i RHYME-studien, en observationell registerstudie som utfördes i sex europeiska länder och som utvärderade sambandet mellan testosteronbehandling (under två år) och prostatarelaterade hälsoresultat hos män med hypogonadism. Resultaten tyder på att antalet fall av prostatacancer och kardiovaskulära händelser låg inom det förväntade intervallet, utan belägg för en ökad risk hos behandlade patienter jämfört med obehandlade patienter.

Studierna och deras begränsningar beaktades tillsammans med samtliga hittills tillgängliga belägg.

PRAC:s generella slutsats var att fynden i litteraturen inte genomgående visar på en ökad risk för kardiovaskulära händelser och inte styrker signalen om en ökad risk för kardiovaskulära händelser förknippade med testosteronbehandling. När samtliga data beaktas finner kommittén därför att signalen om en ökad kardiovaskulär risk i samband med användning av testosteron förblir svag och svårbedömbär. Innehavarna av godkännande för försäljning bör fortsätta övervaka kardiovaskulära händelser och fynden i pågående studier bör läggas fram i periodiska säkerhetsuppdateringsrapporter (PSUR) när de finns tillgängliga. Kommittén konstaterade att den tillgängliga informationen om testosteronbehandling för åldersrelaterad hypogonadism är begränsad liksom att referensvärden saknas. Fler studier kommer att behövas för att ta fram relevanta effekt- och säkerhetsuppgifter i denna patientpopulation.

Det är känt att testosteronbehandling av patienter som lider av svår hjärt-, lever- eller njurinsufficiens eller ischemisk hjärtsjukdom kan orsaka allvarliga komplikationer som kännetecknas av ödem med eller utan kronisk hjärtinsufficiens. Om detta sker måste behandlingen omedelbart avbrytas. PRAC fann även att testosteron kan ha både direkta och indirekta effekter på de kardiovaskulära systemen: lågt testosteron ökar risken för metaboliskt syndrom, som potentiellt kan öka risken för kardiovaskulära biverkningar. Å andra sidan stimulerar testosteron tillväxten av röda blodkroppar, vilket teoretiskt sett kan öka risken för tromboemboliska händelser. Med tanke på vad vi vet idag rekommenderade PRAC att den möjliga mekanismen i sambandet mellan kardiovaskulära/venösa tromboemboliska händelser och testosteronnivån bör närmare undersökas av innehavarna av godkännande för försäljning och rapporteras vid nästa periodiska säkerhetsuppdateringsrapport.

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.

Testosteron bör ges med försiktighet till män med hypertoni och testosteronnivåerna bör övervakas både vid baseline och med regelbundna intervaller under behandlingen för att säkerställa att den administrerade dosen blir korrekt. Det finns dessutom begränsad erfarenhet av säkerheten och effekten av användning av testosteron hos patienter över 65 år. Innehavarna av godkännande för försäljning ombeds att undersöka och rapportera användningen av dessa läkemedel i denna patientpopulation vid nästa periodiska säkerhetsuppdateringsrapport och att överväga om mönstret av önskade händelser är jämförbart med andra åldersgrupper.

Nästa periodiska säkerhetsuppdateringsrapport kommer att ha den 31 december 2015 som gemensam dataspärrpunkt för alla testosteroninnehållande läkemedel.

Utifrån vad som tidigare diskuterats fann PRAC det berättigat att det i produktinformationen till alla testosteroninnehållande läkemedel som godkänts inom EU bör anges att förskrivning av testosteron för hypogonadism ska bygga på bekräftelse genom både kliniska tecken och biokemiska tester. Information om kardiovaskulär säkerhet och väldokumenterade biverkningar i blodsystemet, som kan bidra till den kardiovaskulära risken bör ingå i produktinformationen. Dessutom finns det begränsade data om äldre patienter över 65 år, vilket även kommer att återges i varningsavsnittet i produktinformationen till alla testosteroninnehållande läkemedel.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för testosteroninnehållande läkemedel.
- Kommittén beaktade studierna som medförde höjda farhågor över den ökade risken för kardiovaskulära händelser i samband med testosteronbehandling, liksom tillgängliga data från kliniska prövningar, observationsstudier, metaanalyser, data efter godkännande för försäljning och ytterligare publicerade data.
- Kommittén noterade att de tillgängliga uppgifterna inte genomgående visar en ökad risk för kardiovaskulära händelser under testosteronbehandling.
- PRAC noterade att vissa av studierna har metodologiska begränsningar. En del studier visar på en ökad risk medan andra inte tyder på en risk och därför inte har styrkt signalen.
- Utifrån samtliga för närvarande tillgängliga data drog PRAC slutsatsen att den föreslagna risken för kardiovaskulära händelser i samband med testosteronbehandling förblir en svag signal. PRAC noterade att andra studier kommer att bli tillgängliga.
- Kommittén konstaterade att den tillgängliga informationen om testosteronbehandling för åldersrelaterad hypogonadism är begränsad liksom att referensvärden saknas. Fler studier kommer att behövas för att ta fram relevanta effekt- och säkerhetsuppgifter i denna patientpopulation.
- Kommittén beslutade att det är berättigat att produktinformationen till alla testosteroninnehållande läkemedel anger den nuvarande kunskapen om kardiovaskulära risker i samband med testosteronbehandling och rekommenderade förändringar i avsnitt 4.1 (terapeutiska indikationer), avsnitt 4.4 (varningar och försiktighet) och avsnitt 4.8 (biverkningar) i produktresumén.

- PRAC fann även att innehavarna av godkännande för försäljning måste noga övervaka de kardiovaskulära riskerna och diskutera fynden inräknat venösa tromboemboliska händelser samt möjlig eller möjliga mekanism(er) och användningsmönster och oönskade händelser hos patienter över 65 år i nästa periodiska säkerhetsuppdateringsrapport.

Mot denna bakgrund rekommenderade PRAC ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av testosteroninnehållande läkemedel (se bilaga I), för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III och med förbehåll för de villkor som anges i bilaga IV i PRAC:s rekommendation.

PRAC har därför dragit slutsatsen att nytta-riskförhållandet för testosteroninnehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt med reservation för villkoren för godkännandena för försäljning, och med beaktande av de rekommenderade ändringarna i produktinformationen.

2 – Detaljerad förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna mot PRAC:s rekommendation

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation.

Emellertid fann CMD(h) att bipacksedeln behövde ändras för att förtydliga att patienter bör tala om för sin läkare om de har högt blodtryck, men också om de behandlas för högt blodtryck. Ordalydelsen i avsnitt 2 i bipacksedeln ändrades i enlighet med detta och i enlighet med bilaga III.

CMD(h):s överenskommelse

Efter att ha tagit hänsyn till PRAC:s rekommendation av den 9 oktober 2014 i enlighet med artikel 107k.1 och 2 i direktiv 2001/83/EG nådde CMD(h) en överenskommelse om ändring av godkännandena för försäljning av testosteroninnehållande läkemedel, för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln anges i bilaga III och med förbehåll för de villkor som anges i bilaga IV.

Tidtabellen för genomförande av överenskommelsen fastställs i bilaga V.