

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Den 7. juli 2016 indledte Det Forenede Kongerige en henvisningsprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge af data fra bivirkningsovervågning og anmodede PRAC om at gennemgå de almindelige risikominimerende foranstaltninger, der er iværksat for orale og topikale retinoider, for at sikre, at de tilgængelige data og de risici, der er forbundet med de teratogene bivirkninger og neuropsykiatriske forstyrrelser, er nøjagtigt og konsekvent beskrevet på de relevante steder i produktinformationen, og at de er understøttet af data. Desuden blev PRAC anmodet om at gennemgå eventuelle yderligere risikominimerende foranstaltninger for at sikre, at disse er optimale i forhold til tilvejebringelse af oplysninger og en effektiv risikohåndtering, inklusive et hensigtsmæssigt tilsyn hermed. PRAC blev anmodet om at vurdere betydningen af den ovennævnte problemstilling for benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende retinoider og give en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Efter at have gennemgået de tilgængelige data vedtog PRAC den 8. februar 2018 en anbefaling, der efterfølgende blev vurderet af CHMP, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

## Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

PRAC gennemgik alle tilgængelige data fra prækliniske undersøgelser, data fra bivirkningsovervågning, publiceret litteratur og spontane indberetninger vedrørende de risici, der er forbundet med orale og topikale retinoiders teratogene bivirkninger og neuropsykiatriske forstyrrelser. Desuden blev der i anbefalingen taget hensyn til patienters og sundhedspersoners synspunkter vedrørende kommunikation, bevidsthed og forståelse af risiciene ved brug af retinoider hos gravide og fertile kvinder, ligesom der blev taget hensyn til deres forslag til at forbedre risikokommunikationen.

Gennemgangen bekræfter de i forvejen kendte teratogene risici ved brug af orale retinoider hos gravide kvinder. Dataene tyder på, at risikoen for negative graviditetsudfald i højere grad er forbundet med orale retinoider end med topikale retinoider. Data vedrørende reproduktionstoksicitet efter brug af orale retinoider hos dyr viser et typisk retinoid-relateret embryopatisk mønster. Data for medfødte misdannelser hos mennesker efter eksponering for orale retinoider viser en signifikant risiko for retinoid-relateret embryopati (på op til 30 % af de eksponerede fostre); det er ydermere kendt, at ca. en tredjedel af de gravide patienter, der bliver eksponeret for orale retinoider, vil opleve spontan abort. Graviditet er en absolut kontraindikation for alle orale retinoider i EU.

PRAC bemærkede, at der på trods af iværksættelse af foranstaltninger til forebyggelse af graviditet, herunder graviditetsforebyggelsesprogrammer, fortsat indberettes tilfælde af graviditet under behandling med orale retinoider i EU.

Overholdelse af graviditetsforebyggelsesprogrammet er afgørende for et positivt benefit/risk-forhold for disse lægemidler, derfor er der foretaget en gennemgang af tilstrækkeligheden af de graviditetsforebyggende foranstaltninger, herunder graviditetsforebyggelsesprogrammerne, for de orale retinoider acitretin, alitretinoin og isotretinoin for at sikre, at de tilgængelige materialer virker i forhold til at fremme brugen af prævention, regelmæssige graviditetstest og delt ansvar mellem patienter, læger og apotekspersonale i forhold til at følge anbefalingerne, og at dette kommunikeres konsekvent og effektivt for alle lægemidlers vedkommende. Derudover er indehaverne af markedsføringstilladelse som resultat af henvisningsproceduren blevet pålagt at gennemføre specifikke undersøgelser for at måle virkningen af de vedtagne ændringer af graviditetsforebyggelsesprogrammet.

I den forbindelse anbefalede PRAC, at produktinformationen ændres, herunder at advarslerne og forsigtighedsreglerne vedrørende brug af de orale retinoider acitretin, alitretinoin og isotretinoin harmoniseres for at afspejle de teratogene risici, der er forbundet med dem, og at sundhedspersoner informeres herom ved hjælp af direkte sikkerhedsinformation til dem. Desuden anbefalede PRAC

ændringer i uddannelsesmateriale for de orale retinoider (acitretin, alitretinoin og isotretinoin) for at sikre, at sundhedspersoner og patienter informeres om risiciene ved brug af disse hos gravide og fertile kvinder og om de foranstaltninger, der er nødvendige for at minimere risiciene. Det drejer sig bl.a. om et påmindelseskort til patienterne, en tjekliste/bekræftelsesblanket til læger og en tjekliste til apotekspersonale, og formålet med disse er at sikre forståelse af og bevidsthed om risiciene hos de ordinerende læger og patienterne. PRAC anbefalede også, at uddannelsesmateriale formidles elektronisk ved hjælp af QR-koder og websites for at bruge den eksisterende teknologi til at nå den unge patientpopulation, der anvender disse lægemidler.

PRAC anerkendte, at implementeringen af følgende elementer i graviditetsforebyggelsesprogrammet skal drøftes og aftales på nationalt plan for at tage højde for de forskellige sundhedsvæsen i EU:

- Gennemførelsen af reglen om 7 dages receptgyldighed for ikke at påvirke eksisterende national lovgivning, hvor der findes en receptgyldighed på 7 dage
- patientunderskrift på lægernes tjekliste/bekræftelsesblanket
- udbredelse af påmindelseskortet til patienter
- tjekliste til apotekspersonalet
- tilføjelse af en aftaleoversigt på patientpåmindelseskortet
- mulighed for et piktogram/symbol ved siden af den indrammede advarselstekst og i den visuelle påmindelse på yderemballagen, der advarer patienterne om skader på det ufødte barn og minder dem om behovet for at anvende sikker prævention, når de bruger lægemidlet.

I betragtning af de onkologiske indikationer for oral tretinoin og oral bexaroten samt speciallægebehandlingen, den relevante patientpopulation og sygdommens karakter vurderede PRAC, at yderligere risikominimeringsforanstaltninger vedrørende disse lægemidlers teratogene bivirkninger, f.eks. styrkelse af produktinformationen og yderligere risikominimerende foranstaltninger, ikke ville bibringe en merværdi.

PRAC bemærkede, at den systemiske eksponering er ubetydelig efter topikal anvendelse af retinoider, og at dette ikke synes at være påvirket i klinisk signifikant grad af hudsygdommens sværhedsgrad eller omfang. Der mangler også undersøgelser, der ser nærmere på indvirkningen af graviditet på systemisk absorption af topikale retinoider. Der var imidlertid konsensus om, at adskillige andre faktorer kan medvirke til en øget systemisk eksponering, og derfor kan risikoen ikke udelukkes.

I lyset af, at mennesker er den mest følsomme art med hensyn til retinoid toksicitet, og i betragtning af begrænsningerne i de tilgængelige data i forhold til at forstå den systemiske eksponering og de mulige risici finder PRAC, at det er hensigtsmæssigt at have en meget forsigtig tilgang. Indikationerne for de topikale retinoider er ikke-livstruende, og der er intet absolut klinisk behov for behandling under graviditet, og graviditet bør udelukkes før ordinerings. PRAC konkluderer derfor, at benefit/risk-forholdet for topikale retinoider ved graviditet ikke er positivt, og anbefaler derfor, at brugen af topikale retinoider bør kontraindiceres under graviditet og hos kvinder, der planlægger graviditet.

PRAC anerkender, at de tilgængelige data vedrørende orale retinoider og forekomsten af neuropsykiatriske forstyrrelser rummer en række væsentlige begrænsninger, der gør det umuligt at fastslå en klar årsagssammenhæng. Ikke desto mindre vurderer PRAC, at de data fra patienter, der er fremlagt i sygehistorier, spontane indberetninger og individuelle patienters erfaringer, er væsentlige. Selvom den underliggende risiko for psykiatriske forstyrrelser i patientpopulationerne kan være betydelig, er det tilrådeligt, at patienter i behandling med retinoider advares om den mulige risiko for psykiatriske reaktioner, og at de gøres opmærksomme på de tegn og symptomer, der er forbundet hermed. PRAC er derfor enig i, at alle orale retinoider bør forsynes med en advarsel om risikoen for neuropsykiatriske

forstyrrelser i overensstemmelse med en række vigtige principper. Dataene understøtter, at oplysningerne i produktresuméets pkt. 4.4 og 4.8 for isotretionin og alitretionin bør være i overensstemmelse med det vedtagne resultat af artikel 30-henvisningsproceduren fra 2003 vedrørende isotretinoin.

PRAC bemærkede desuden de stærkt begrænsede data vedrørende neuropsykiatriske reaktioner efter topikal administration af retinoider. I lyset af dette og den ubetydelige systemiske eksponering efter topikal anvendelse skønnes det ikke nødvendigt at iværksætte yderligere risikominimerende foranstaltninger.

Samlet set konkluderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende retinoider fortsat er positivt, men at markedsføringstilladelseerne bør ændres for både orale og topikale retinoider for at sikre, at risikoen for teratogene bivirkninger og neuropsykiatriske forstyrrelser beskrives nøjagtigt og konsekvent, hvor det er relevant.

### **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for risikovurdering inden for lægemiddelovervågning (PRAC) gennemførte proceduren vedrørende lægemidler indeholdende retinoider i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC vurderede alle fremsendte data, herunder svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse med hensyn til konsistensen og effekten af eksisterende rutinemæssige og yderligere risikominimeringsforanstaltninger for orale og topikale lægemidler indeholdende retinoider, for så vidt angår teratogene bivirkninger og neuropsykiatriske forstyrrelser. Derudover drøftede PRAC patienternes og sundhedspersonernes synspunkter vedrørende deres forståelse af og bevidsthed om den teratogene risiko, der er forbundet med brug af lægemidler indeholdende retinoider.
- Hvad angår den teratogene risiko, bekræftede PRAC, at alle orale retinoider (acitretin, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin og tretinoin) er stærkt teratogene og derfor fortsat skal være kontraindicerede hos gravide kvinder og hos fertile kvinder, der ikke anvender sikker prævention. I betragtning af indikationerne og de patientpopulationer, der anvender acitretin, alitretinoin og isotretinoin, blev det vurderet, at enhver brug af disse orale retinoider hos kvindelige patienter, der kan blive gravide, skal ske i overensstemmelse med betingelserne i et graviditetsforebyggelsesprogram. I forhold til tretinoin og bexaroten blev det i lyset af de onkologiske indikationer, speciallæge-behandlingen på hospitaler og den relevante patientpopulation vurderet, at de eksisterende risikominimeringsforanstaltninger er tilstrækkelige og rimelige.
- PRAC konkluderede også, at der er behov for yderligere harmonisering og strømlining af foranstaltningerne i graviditetsforebyggelsesprogrammet, herunder uddannelsesmaterialerne for de orale retinoider acitretin, alitretinoin og isotretinoin, for at sikre, at de er optimale i forhold til at understøtte drøftelser mellem patienter og sundhedspersoner om risiciene og de relaterede risikominimerende foranstaltninger.
- PRAC var desuden af den opfattelse, at der bør gennemføres en undersøgelse af lægemiddelanvendelsen af de orale retinoider acitretin, alitretinoin og isotretinoin sammen med en supplerende undersøgelse for at vurdere effekten af den foreslåede opdatering af de risikominimerende foranstaltninger.
- Direkte sikkerhedsinformation til sundhedspersoner blev også vurderet hensigtsmæssigt for alle orale og topikale retinoider.

- Hvad angår den teratogene risiko ved topikale retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tretinoin og tazaroten), konkluderede PRAC, at de tilgængelige data viser, at den systemiske eksponering efter topikal anvendelse forventes at være ubetydelig og sandsynligvis ikke vil medføre negative udfald for fostre. Da mennesker er den mest følsomme art i forhold til retinoid-relateret embryopati, og da adskillige andre faktorer kan medvirke til en øget systemisk eksponering, som f.eks. overdreven brug og ødelagt hud, fandt PRAC imidlertid, at den teratogene risiko ikke helt kan udelukkes. PRAC anbefalede derfor, at brugen af topikale retinoider bør kontraindiceres hos gravide og hos kvinder, der planlægger graviditet, i betragtning af den ikke-livstruende karakter af indikationerne.
- I forhold til neuropsykiatriske forstyrrelser bemærkede PRAC begrænsningerne i de tilgængelige data og vurderede, at en klar årsagssammenhæng med de orale retinoider ikke kan fastslås. Når der tages højde for målpopulationen, anerkendte PRAC imidlertid den mulige underliggende risiko for psykiatriske forstyrrelser og anbefalede derfor en række ændringer i produktinformationen som f.eks. advarsler og forsigtighedsregler, således at den aktuelle evidens afspejles på en hensigtsmæssig måde.
- PRAC bemærkede desuden, at data vedrørende neuropsykiatriske reaktioner efter topikal administration af retinoider er stærkt begrænsede. I lyset af dette og den ubetydelige systemiske eksponering efter topikal anvendelse vurderede PRAC, at det ikke er nødvendigt at iværksætte yderligere risikominimerende foranstaltninger.

På dette grundlag vurderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende retinoider fortsat er positivt, forudsat at de aftalte ændringer i produktinformationen, risikostyringsplanen og betingelserne for markedsføringstilladelse foretages, samt at den dertilhørende kommunikation gennemføres.

PRAC anbefaler som følge heraf ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende retinoider.

### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

CHMP præciserede, at ordlyden i kommunikationsplanen bør ændres, så den siger "sundhedspersoner, der kan blive involveret i retinoid-behandling af patienter".

### ***Overordnet konklusion***

Følgelig vurderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende retinoider fortsat er positivt, forudsat at de aftalte ændringer i produktinformationen, risikostyringsplanen og betingelserne for markedsføringstilladelse foretages, samt at den dertilhørende kommunikation gennemføres.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende retinoider.