

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 7. Juli 2016 veranlasste das Vereinigte Königreich ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten und ersuchte den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) um eine Überprüfung der existierenden Routine-Risikominimierungsmaßnahmen für die oralen und topischen Retinoide, um sicherzustellen, dass die verfügbaren Daten und die Risiken im Zusammenhang mit den unerwünschten teratogenen Wirkungen und neuropsychiatrischen Störungen in der Produktinformation richtig und einheitlich wiedergegeben werden, soweit dies angemessen und durch Daten belegt ist. Ferner wurde der PRAC ersucht, etwaige zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen dahingehend zu überprüfen, ob diese in Bezug auf die Bereitstellung von Informationen und die Durchführung eines wirksamen Risikomanagements, das einer entsprechenden Überwachung unterliegt, optimal sind. Der PRAC sollte in diesem Zusammenhang die Auswirkungen der o. g. Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von retinoidhaltigen Arzneimitteln beurteilen und eine Empfehlung dazu abgeben, ob die Zulassung der betreffenden Präparate aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Nach Prüfung aller verfügbaren Daten im Zusammenhang mit den vorgebrachten Bedenken verabschiedete der PRAC am 8. Februar 2018 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten aus präklinischen Studien, Pharmakovigilanzdaten, der veröffentlichten Fachliteratur und Spontanmeldungen über die Risiken im Zusammenhang mit den unerwünschten teratogenen Wirkungen und neuropsychiatrischen Störungen bei Anwendung oraler und topischer Retinoide. Darüber hinaus wurden in der Empfehlung auch die Meinungen von Patienten und medizinischem Fachpersonal in Bezug auf Kommunikation, Bewusstsein und Verständnis der Risiken von Retinoiden während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie deren Ansichten über Möglichkeiten zur Verbesserung der Risikokommunikation berücksichtigt.

Die Prüfung bestätigt die bereits bekannten teratogenen Risiken in Verbindung mit der Anwendung oraler Retinoide bei Schwangeren. Die Daten legen nahe, dass bei oralen Retinoiden ein stärkerer Zusammenhang mit dem Risiko eines unerwünschten Schwangerschaftsausganges besteht als bei den topischen Retinoiden. Die tierexperimentellen Daten zur Reproduktionstoxizität für die oralen Retinoide zeigen eine Retinoid-Embryopathie mit charakteristischem Bild. Die Daten zu angeborenen Fehlbildungen beim Menschen nach oraler Retinoidexposition zeigen ein signifikantes Risiko für eine Retinoid-Embryopathie (bei bis zu 30 % der betroffenen Föten); darüber hinaus ist bekannt, dass es bei ungefähr einem Drittel der Schwangeren, die während der Schwangerschaft orale Retinoide eingenommen haben, zu einem Spontanabort kommt. Eine Schwangerschaft ist eine absolute Gegenanzeige für alle oralen Retinoide in der EU.

Der PRAC stellte fest, dass trotz der Einführung von Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, einschließlich von Schwangerschaftsverhütungsprogrammen, nach wie vor in der EU Schwangerschaften während einer Behandlung mit oralen Retinoiden gemeldet werden.

Die Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms ist für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesen Präparaten unerlässlich. Daher wurde die Angemessenheit der Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, einschließlich der Schwangerschaftsverhütungsprogramme, für die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin überprüft, um sicherzustellen, dass die verfügbaren Materialien effektiv auf die Bedeutung von Verhütungsmaßnahmen und regelmäßigen Schwangerschaftstests und auf die gemeinsame Verantwortlichkeit von Patienten, Ärzten und Apothekern hinsichtlich der Einhaltung der Empfehlungen eingehen und dass dieser Punkt bei allen Präparaten einheitlich und wirksam kommuniziert wird. Darüber hinaus wurden den Zulassungsinhabern als Ergebnis

des Verfahrens konkrete Studien zur Messung der Wirksamkeit der vereinbarten Änderungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms auferlegt.

Der PRAC empfahl diesbezüglich Änderungen der Produktinformationen, einschließlich einer Harmonisierung der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, für die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin, um auf das teratogene Risiko in Verbindung mit deren Anwendung hinzuweisen, sowie eine entsprechende Kommunikation an die medizinischen Fachkreise durch einen „Rote-Hand-Brief“ (DHCP, Direct Healthcare Professional Communication). Darüber hinaus empfahl der PRAC Änderungen des Informationsmaterials für die oralen Retinoide (Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin), um sicherzustellen, dass das medizinische Fachpersonal und die Patienten über die Risiken oraler Retinoide (Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin) bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter und die zur Minimierung des Risikos erforderlichen Maßnahmen informiert sind. Dazu zählen eine Hinweiskarte für Patienten, eine Checkliste bzw. ein Bestätigungsformular für Ärzte und eine Checkliste für Apotheker, mit denen sichergestellt werden soll, dass die verschreibenden Ärzte und Patienten die Risiken kennen und sich derer bewusst sind. Ferner empfahl der PRAC eine Verteilung von Informationsmaterialien über elektronische Kanäle, z. B. QR-Codes und Websites, um die vorhandene Technologie speziell für die Gruppe der jungen Patienten, die diese Produkte anwenden, besser zu nutzen.

Der PRAC wies darauf hin, dass in Anbetracht der verschiedenen Gesundheitsversorgungssysteme in der EU die Umsetzung der folgenden Elemente des Schwangerschaftsverhütungsprogramms auf nationaler Ebene beachtet und vereinbart werden muss:

- Die Umsetzung der siebentägigen Gültigkeit von Verordnungen, um nicht zuwider der gegebenenfalls vorhandenen einschlägigen nationalen Gesetzgebung zu handeln;
- Unterschrift der Patienten auf der Checkliste bzw. dem Bestätigungsformular für Ärzte;
- Ausgabe der Hinweiskarte für Patienten;
- Checkliste für Apotheker;
- Aufnahme einer Terminliste in die Hinweiskarte für Patienten;
- Die Option eines Piktogramms/Symbols begleitend zu dem Text des gerahmten Warnhinweises und als Sichthinweis auf der Umverpackung, um Patientinnen auf die Schädigung des ungeborenen Kindes und die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei Anwendung des Arzneimittels hinzuweisen.

Der PRAC war der Ansicht, dass in Anbetracht der onkologischen Anwendungsgebiete von oralem Tretinoin und oralem Bexaroten weitere Risikominimierungsmaßnahmen (RRMs) für diese Präparate hinsichtlich ihrer teratogenen Wirkungen, beispielsweise eine Verstärkung der Angaben in der Produktinformation (PI) und zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (zRRMs), angesichts der fachärztlichen Versorgung der Patienten, der Risikopopulation und der Art der Erkrankung keinen Zusatznutzen hätten.

Der PRAC stellte fest, dass die systemische Exposition nach topischer Anwendung von Retinoiden vernachlässigbar ist und dass die Schwere oder die Ausbreitung der Hautkrankheit keinen klinisch signifikanten Einfluss darauf zu haben scheinen. Zudem gibt es keine Studien, in denen die Auswirkungen einer Schwangerschaft beim Menschen auf die systemische Resorption topischer Retinoide untersucht wurden. Allerdings bestand Einigkeit darüber, dass mehrere andere Faktoren zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen können und ein Risiko daher nicht auszuschließen ist.

Da der Mensch im Hinblick auf Retinoidtoxizität die empfindlichste Spezies ist und aufgrund der Einschränkungen der vorliegenden Daten bezüglich des Wissens über die systemische Resorption sowie der möglichen Risiken, ist der PRAC der Ansicht, dass es angemessen ist, einen sehr vorsichtigen Ansatz

zu verfolgen. Die Anwendungsgebiete der topischen Retinoide sind nicht lebensbedrohlich und es besteht keine absolute klinische Notwendigkeit einer Behandlung während der Schwangerschaft, und vor der Verordnung sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis topischer Retinoide in der Schwangerschaft nicht positiv ist und empfiehlt daher, dass topische Retinoide während der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollen.

Der PRAC räumt ein, dass die verfügbaren Daten über orale Retinoide und das Auftreten neuropsychiatrischer Störungen eine Reihe wichtiger Einschränkungen haben und deshalb kein eindeutiger Kausalzusammenhang hergestellt werden kann. Dennoch hält der PRAC die Patientendaten aus Fallserien, spontan gemeldeten Fällen und aus den Erfahrungen individueller Patienten für überaus wichtig. Wenngleich das zugrunde liegende Risiko für psychiatrische Störungen in den Patientenpopulationen erheblich sein kann, ist es ratsam, Anwender oraler Retinoide auf das mögliche Risiko psychiatrischer Reaktionen und die damit zusammenhängenden Anzeichen und Symptome, auf die zu achten ist, hinzuweisen. Der PRAC stimmt daher zu, dass alle oralen Retinoide in Übereinstimmung mit bestimmten Kernelementen einen Warnhinweis über das potenzielle Risiko neuropsychiatrischer Störungen enthalten sollen. Die Daten bestätigen, dass die Angaben in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Isotretinoin und Alitretinoin dem im Jahr 2003 verabschiedeten Ergebnis des Verfahrens nach Artikel 30 für Isotretinoin entsprechen sollen.

Darüber hinaus verwies der PRAC auf die äußerst begrenzten Daten in Bezug auf neuropsychiatrische Nebenwirkungen nach topischer Anwendung von Retinoiden. In Anbetracht dessen und aufgrund der vernachlässigbaren systemischen Exposition nach topischer Anwendung werden weitere Risikominimierungsaktivitäten nicht für erforderlich gehalten.

Insgesamt gelangt der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Retinoide enthalten, weiterhin positiv ist, dass aber die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen sowohl für orale als auch für topische Retinoide geändert werden sollte(n), um sicherzustellen, dass Risiken im Zusammenhang mit den unerwünschten teratogenen Wirkungen und neuropsychiatrischen Störungen, soweit zutreffend, richtig und einheitlich wiedergegeben werden.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) hat das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für retinoidhaltige Arzneimittel durchgeführt.
- Der PRAC berücksichtigte alle vorgelegten Daten, einschließlich der Antworten der Zulassungsinhaber, im Hinblick auf die Einheitlichkeit und Wirksamkeit vorhandener routinemäßiger und zusätzlicher Risikominimierungsmaßnahmen für Arzneimittel, die orale und topische Retinoide enthalten, in Bezug auf teratogene Wirkungen und neuropsychiatrische Störungen. Darüber hinaus berücksichtigte der PRAC die Meinungen von Patienten und medizinischem Fachpersonal hinsichtlich deren Verständnis und des Bewusstseins in Bezug auf das teratogene Risiko in Verbindung mit der Anwendung von retinoidhaltigen Arzneimitteln.
- Was das teratogene Risiko angeht, bestätigte der PRAC, dass alle oralen Retinoide (Acitretin, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin und Tretinoin) hoch teratogen sind und ihre Anwendung daher während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, sofern keine wirksame Kontrazeption angewendet wird, weiterhin kontraindiziert sein muss. In Anbetracht der Anwendungsgebiete und der Patientenpopulationen, die Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin anwenden, muss jegliche Anwendung dieser oralen Retinoide bei weiblichen Patienten, die

schwanger werden könnten, entsprechend den Bedingungen eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfolgen. Für Tretinoin und Bexaroten werden die vorhandenen Risikominimierungsmaßnahmen angesichts der onkologischen Indikationen, der fachärztlichen Versorgung in einem Krankenhaus und der betroffenen Population als angemessen und verhältnismäßig angesehen.

- Der PRAC gelangte ferner zu dem Schluss, dass es notwendig ist, die Maßnahmen im Rahmen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms, einschließlich des entsprechenden Informationsmaterials für die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin, weiter zu harmonisieren und zu straffen, um sie für Gespräche zwischen Patienten und medizinischem Fachpersonal über die Risiken und die entsprechenden Risikominimierungsmaßnahmen zu optimieren.
- Außerdem hielt der PRAC für die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin eine Arzneimittelanwendungsstudie mit einer ergänzenden Erhebung für erforderlich, um die Wirksamkeit der vorgeschlagenen aktualisierten Risikominimierungsmaßnahmen zu beurteilen.
- Darüber hinaus wurde ein „Rote-Hand-Brief“ (DHCP, Direct Healthcare Professional Communication) für alle oralen und topischen Retinoide als zweckdienlich angesehen.
- Was das teratogene Risiko topischer Retinoide (Adapalen, Alitretinoin, Isotretinoin, Tretinoin und Tazaroten) anbelangt, so zeigen die verfügbaren Daten nach Ansicht des PRAC, dass nach topischer Anwendung die systemische Exposition voraussichtlich vernachlässigbar ist und unerwünschte Auswirkungen auf das ungeborene Kind unwahrscheinlich sind. Da der Mensch allerdings im Hinblick auf Retinoid-Embryopathie die empfindlichste Spezies darstellt und mehrere weitere Faktoren zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen können, beispielsweise eine übermäßige Anwendung und eine geschädigte Hautbarriere, stimmte der PRAC zu, dass das teratogene Risiko nicht vollständig auszuschließen ist. Der PRAC empfahl daher, dass in Anbetracht der nicht-lebensbedrohlichen Indikationen die Anwendung topischer Retinoide während der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert sein soll.
- Bezüglich neuropsychiatrischer Störungen wies der PRAC auf die Einschränkungen der verfügbaren Daten hin und gelangte zu dem Schluss, dass kein eindeutiger Kausalzusammenhang mit den oralen Retinoiden hergestellt werden kann. Unter Berücksichtigung der Patientenzielgruppe räumte der PRAC jedoch ein mögliches zugrundeliegendes Risiko für psychiatrische Störungen ein und empfahl daher bestimmte Änderungen der Produktinformation, beispielsweise der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, um den aktuellen Stand der verfügbaren Evidenz angemessen wiederzugeben.
- Darüber hinaus verwies der PRAC auf die äußerst begrenzten Daten in Bezug auf neuropsychiatrische Nebenwirkungen nach topischer Anwendung von Retinoiden. In Anbetracht dessen und aufgrund der vernachlässigbaren systemischen Exposition nach topischer Anwendung hielt der PRAC keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen für erforderlich.

Unter Berücksichtigung der vorstehenden Angaben gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von retinoidhaltigen Arzneimitteln, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen und des Risikomanagementplans, der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die damit im Zusammenhang stehende Kommunikation, weiterhin positiv ist.

Aus diesem Grund sprach der PRAC eine Empfehlung für eine Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von retinoidhaltigen Arzneimitteln aus.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Der CHMP stellte klar, dass der Kommunikationsplan geändert werden und die Formulierung „medizinisches Fachpersonal, das an der Betreuung von Patienten, die mit Retinoiden behandelt werden, beteiligt sein kann“ enthalten sollte.

Gesamtschlussfolgerung

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von retinoidhaltigen Arzneimitteln, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen und des Risikomanagementplans, der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die damit im Zusammenhang stehende Kommunikation, weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von retinoidhaltigen Arzneimitteln.