

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El 7 de julio de 2016, el Reino Unido inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia, y solicitó al PRAC que evaluase las medidas de minimización del riesgo habituales que se aplican a los retinoides orales y tópicos para garantizar que los datos disponibles y los riesgos asociados a los efectos adversos teratogénos y a los trastornos neuropsiquiátricos se abordaran con exactitud y uniformidad en la información sobre el producto, cuando procediera y los datos lo justificaran. Además, se solicitó al PRAC que analizara posibles medidas de minimización del riesgo adicionales para garantizar que fueran óptimas en cuanto a la provisión de información y una gestión de riesgos eficaz sujeta a una vigilancia adecuada. Se solicitó al PRAC que evaluara la repercusión de las inquietudes expuestas sobre la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen retinoides y que emitiera una recomendación sobre si los productos debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse.

Después de analizar todos los datos disponibles para abordar las cuestiones planteadas, el PRAC adoptó una recomendación el 8 de febrero de 2018 que fue estudiada posteriormente por el CHMP, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El PRAC analizó todos los datos disponibles a partir de estudios preclínicos, datos de farmacovigilancia, bibliografía publicada y notificaciones espontáneas acerca de los riesgos asociados a los efectos teratogénos adversos y a los trastornos neuropsiquiátricos de los retinoides orales y tópicos. Además, en la recomendación se tuvieron en cuenta las opiniones de los pacientes y los profesionales sanitarios en relación con la comunicación, la concienciación y el conocimiento de los riesgos de los retinoides durante el embarazo y para las mujeres en edad fértil, así como sus opiniones sobre las opciones para mejorar la comunicación de los riesgos.

El análisis confirma los riesgos teratogénos ya conocidos asociados al uso de retinoides orales en mujeres embarazadas. Los datos indican que el riesgo de desenlaces adversos del embarazo guarda una relación más estrecha con los retinoides orales que con los tópicos. Los datos de toxicidad para la reproducción en animales de los retinoides orales demuestran un patrón característico de embriopatía por retinoides. Los datos sobre malformaciones congénitas tras la exposición a retinoides orales en seres humanos muestran un riesgo significativo de embriopatía por retinoides (hasta en el 30 % de los fetos expuestos); además, sabemos que aproximadamente un tercio de las embarazadas expuestas a retinoides orales durante el embarazo tendrán abortos espontáneos. El embarazo es una contraindicación absoluta para el uso de todos los retinoides orales en la UE.

El PRAC señaló que, a pesar de haberse introducido medidas de prevención del embarazo, como los programas de prevención del embarazo (PPE), siguieron notificándose gestaciones durante el tratamiento con retinoides orales en la UE.

El cumplimiento del PPE es crucial para que estos productos tengan una relación riesgo/beneficio favorable; por consiguiente, se ha revisado la idoneidad de las medidas de prevención del embarazo, incluidos los PPE, durante el tratamiento con los retinoides orales acitretina, alitretinoína e isotretinoína para garantizar que los materiales disponibles fomenten eficazmente el uso de anticonceptivos, la realización periódica de pruebas de embarazo y la responsabilidad compartida entre pacientes, médicos y farmacéuticos en el cumplimiento de las recomendaciones, y que todo ello se comunique de manera uniforme y eficaz para todos los productos. Además, tras el procedimiento de arbitraje los titulares de las autorizaciones de comercialización están obligados a presentar estudios específicos para medir la eficacia de los cambios del PPE acordados.

En este sentido, el PRAC recomendó introducir modificaciones en la información sobre el producto, entre ellas la armonización de las advertencias y precauciones de uso de los retinoides orales acitretina, alitretinoína e isotretinoína, de forma que reflejen el riesgo teratógeno asociado a su uso, y facilitar información a los profesionales sanitarios mediante una comunicación profesional y sanitaria directa. Asimismo, el PRAC recomendó introducir varios cambios en los materiales educativos sobre los retinoides orales (acitretina, alitretinoína e isotretinoína) para garantizar que los profesionales sanitarios y los pacientes estén informados de los riesgos asociados a los retinoides orales (acitretina, alitretinoína e isotretinoína) en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil y de las medidas necesarias para minimizar el riesgo. Entre ellos figuran una tarjeta de recordatorio para el paciente, una lista de comprobación/acuse de recibo para el médico y una lista de comprobación para el farmacéutico, cuyo fin es garantizar que tanto los médicos como los pacientes son conscientes de los riesgos y los entienden. El PRAC también ha recomendado que los materiales educativos se distribuyan a través de canales electrónicos, como códigos QR y páginas web, que faciliten el uso de las tecnologías actuales, teniendo en cuenta la población de pacientes jóvenes que utilizan estos productos.

El PRAC reconoció que la aplicación de los siguientes elementos de los PPE tiene que valorarse y acordarse en cada país para tener en cuenta los diferentes sistemas sanitarios en la UE:

- Aplicación de la norma de siete días de validez de las recetas para no interferir con legislación nacional existente cuando se contemple una validez de siete días.
- Firma del paciente en la lista de comprobación/acuse de recibo del médico.
- Difusión de la tarjeta de recordatorio para el paciente.
- Lista de comprobación para el farmacéutico.
- Inclusión de una tabla de visitas en la tarjeta de recordatorio para el paciente.
- La opción de un pictograma/símbolo que acompañe al recuadro de advertencia y que se incluya en el recordatorio visual del embalaje exterior para advertir a los pacientes de los posibles daños para el feto y de la necesidad de usar anticoncepción eficaz cuando se utilice el medicamento.

El PRAC consideró que, dadas las indicaciones oncológicas de la tretinoína oral y del bexaroteno oral, la introducción de otras medidas de minimización del riesgo (MMR) para estos productos en relación con sus efectos teratógenos, como el refuerzo de la información sobre el producto (IP) y medidas de minimización del riesgo adicionales (MMRa), no aportaría un valor añadido debido al tratamiento especializado, la población de riesgo y la naturaleza de la enfermedad.

El PRAC señaló que la exposición sistémica tras la aplicación tópica de retinoides es insignificante y que no parece resultar afectada de forma clínicamente significativa por la gravedad o la extensión de la enfermedad cutánea. Tampoco hay estudios que analicen los efectos del embarazo humano en la absorción sistémica de los retinoides tópicos. Sin embargo, sí hubo acuerdo respecto al hecho de que otros factores pueden contribuir a aumentar la exposición sistémica, por lo que no cabe descartar el riesgo.

Dado que el ser humano es la especie más sensible en lo que respecta a la toxicidad por retinoides y teniendo en cuenta las limitaciones de los datos disponibles relativos al conocimiento de la absorción sistémica y también los posibles riesgos, el PRAC considera apropiado adoptar un enfoque muy prudente. Las enfermedades para las que están indicados los retinoides tópicos no son potencialmente mortales y no existe una necesidad clínica absoluta de tratamiento durante el embarazo; además, debe descartarse el embarazo antes de prescribir estos medicamentos. El PRAC concluye así que la relación riesgo/beneficio de los retinoides tópicos en el embarazo no es favorable y, por tanto, recomienda que el uso de retinoides tópicos debe estar contraindicado durante el embarazo y en las mujeres que deseen quedarse embarazadas.

El PRAC reconoce que los datos disponibles en relación con los retinoides orales y la aparición de trastornos neuropsiquiátricos presentan varias limitaciones importantes que impiden establecer una asociación causal clara. No obstante, el PRAC considera que los datos de los pacientes presentados en casos clínicos, notificaciones espontáneas y experiencias de pacientes individuales son muy importantes. Aunque el riesgo subyacente de trastornos psiquiátricos en las poblaciones de pacientes puede ser significativo, es conveniente advertir a los pacientes que tomen retinoides orales acerca del posible riesgo de reacciones psiquiátricas y de los signos y síntomas a los que deben estar atentos. Por consiguiente, el PRAC acuerda que todos los retinoides orales deberían contener una advertencia sobre el posible riesgo de trastornos neuropsiquiátricos de acuerdo con algunos principios fundamentales. Los datos corroboran que, en el caso de la isotretinoína y la alitretinoína, la información contenida en las secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica debe coincidir con el resultado acordado del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 del Reglamento de 2003 para la isotretinoína.

El PRAC señaló también la marcada escasez de datos relativos a las reacciones neuropsiquiátricas tras la administración tópica de retinoides. Teniendo esto en cuenta y la insignificante exposición sistémica después de la aplicación tópica, no se considera necesario aplicar actividades de minimización del riesgo adicionales.

En general, el PRAC concluye que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen retinoides sigue siendo favorable, pero que la(s) autorización(es) de comercialización de los retinoides orales y tópicos debe(n) modificarse con el fin de garantizar que los riesgos asociados a los efectos teratogénos adversos y a los trastornos neuropsiquiátricos se aborden de manera exacta y uniforme, según proceda.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen retinoides.
- El PRAC analizó la totalidad de los datos presentados, incluidas las respuestas de los titulares de las autorizaciones de comercialización relativas a la uniformidad y la eficacia de las medidas de minimización del riesgo habituales y adicionales existentes para los medicamentos que contienen retinoides orales y tópicos en relación con los efectos teratogénos y los trastornos neuropsiquiátricos. Además, el PRAC tuvo en cuenta las opiniones de los pacientes y los profesionales sanitarios en relación con su conocimiento y percepción del riesgo teratogénico asociado al uso de medicamentos que contienen retinoides.
- En lo que respecta al riesgo teratogénico, el PRAC confirmó que todos los retinoides orales (acitretina, alitretinoína, bexaroteno, isotretinoína y tretinoína) son altamente teratogénos y, por tanto, debe mantenerse su contraindicación durante el embarazo o en mujeres en edad fértil a menos que utilicen métodos anticonceptivos eficaces. Dadas las indicaciones y las poblaciones de pacientes que utilizan acitretina, alitretinoína e isotretinoína, se consideró que el uso de estos retinoides orales en mujeres con riesgo de embarazo debe seguir las condiciones de un programa de prevención del embarazo (PPE). En cuanto a la tretinoína y el bexaroteno, se consideró que, a la luz de las indicaciones oncológicas, el tratamiento especializado en un ámbito hospitalario y la población en riesgo, las medidas de minimización del riesgo existentes eran suficientes y proporcionadas.
- El PRAC también concluyó que era necesario armonizar y mejorar las medidas del PPE y los materiales educativos relacionados para los retinoides orales acitretina, alitretinoína e isotretinoína,

con el fin de garantizar que constituyan un refuerzo óptimo de las conversaciones entre pacientes y profesionales sanitarios sobre los riesgos y las medidas de minimización del riesgo asociadas.

- El PRAC consideró además que, en el caso de los retinoides orales acitretina, alitretinoína e isotretinoína, debía realizarse un estudio de utilización de fármacos con un análisis complementario que evalúe la eficacia de las medidas de minimización del riesgo actualizadas propuestas.
- También se consideró conveniente enviar una comunicación directa a los profesionales sanitarios acerca de todos los retinoides orales y tópicos.
- En lo que respecta al riesgo teratogénico de los retinoides tópicos (adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tretinoína y tazaroteno), el PRAC concluyó que los datos disponibles demuestran que, tras la aplicación tópica, cabe esperar que la exposición sistémica sea insignificante y que tenga pocas probabilidades de producir efectos adversos en el feto. Sin embargo, dado que el ser humano es la especie más sensible a la embriopatía por retinoides y que pueden darse otros factores que contribuyan a aumentar la exposición sistémica, como el uso excesivo y las alteraciones de la barrera cutánea, el PRAC admitió que el riesgo teratogénico no puede descartarse por completo. Por consiguiente, el PRAC recomendó contraindicar el uso de los retinoides tópicos durante el embarazo y en las mujeres que deseen quedarse embarazadas, dado que las indicaciones no tienen carácter potencialmente mortal.
- En cuanto a los trastornos neuropsiquiátricos, el PRAC señaló las limitaciones de los datos disponibles y consideró que no podía establecerse una relación causal clara con los retinoides orales. Sin embargo, teniendo en cuenta la población objeto de pacientes, el PRAC reconoció el posible riesgo subyacente de trastornos psiquiátricos y, por tanto, recomendó introducir algunos cambios en la información sobre el producto, como advertencias y precauciones, de manera que se refleje debidamente el nivel actual de evidencia disponible.
- Además, el PRAC señaló la marcada escasez de datos relativos a las reacciones neuropsiquiátricas tras la administración tópica de retinoides. Teniendo en cuenta todo esto y la insignificante exposición sistémica después de la aplicación tópica, el PRAC no consideró necesario aplicar actividades de minimización del riesgo adicionales.

En vista de lo anterior, el PRAC considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen retinoides sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y el plan de gestión de riesgos, de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y de la comunicación asociada.

En consecuencia, el PRAC recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen retinoides.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los fundamentos de la recomendación.

El CHMP aclaró que el plan de comunicación debe modificarse de forma que indique «profesionales sanitarios que puedan atender a pacientes tratados con retinoides».

Conclusiones generales

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen retinoides sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones acordadas de la información sobre el

producto y el plan de gestión de riesgos, de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y de la comunicación asociada.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen retinoides.