

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 7 juillet 2016, le Royaume-Uni a déclenché une procédure d'arbitrage au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur la base de données de pharmacovigilance. Il a été demandé au PRAC de revoir les mesures de routine de réduction des risques mises en place pour les rétinoïdes oraux et topiques afin de garantir que les données disponibles et les risques associés aux effets indésirables tératogènes et aux troubles neuropsychiatriques soient mentionnés de manière précise et cohérente dans les informations sur le produit lorsque cela est approprié et justifié par des données. En outre, il a été demandé au PRAC de revoir toutes les mesures de réduction des risques supplémentaires pour garantir qu'elles soient optimales du point de vue de la diffusion d'informations ainsi que de l'exécution de la gestion efficace des risques et soumise à un contrôle approprié. Il a été demandé au PRAC d'évaluer l'impact des risques susmentionnés sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des rétinoïdes et de formuler une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de ces médicaments.

Après avoir évalué l'ensemble des données disponibles afin d'analyser les risques abordés, le PRAC a adopté une recommandation le 8 février 2018, qui a ensuite été examinée par le CHMP, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le PRAC a examiné l'ensemble des données disponibles issues des études précliniques, des données de pharmacovigilance, de la littérature publiée et des rapports spontanés sur les risques associés aux effets indésirables tératogènes et aux troubles neuropsychiatriques dus aux rétinoïdes oraux et topiques. En outre, les avis des patients et des professionnels de santé concernant la communication, la sensibilisation et la compréhension des risques relatifs aux rétinoïdes pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer ont été pris en considération dans le cadre de la recommandation, ainsi que leurs avis concernant les possibilités d'améliorer la communication sur les risques.

La revue des données confirme les risques tératogènes déjà connus associés à l'utilisation de rétinoïdes oraux chez les femmes enceintes. Les données indiquent que le risque d'issue défavorable d'une grossesse est plus fortement associé aux rétinoïdes oraux qu'aux rétinoïdes topiques. Les données relatives à la toxicité des rétinoïdes oraux sur la reproduction animale sont typiques des embryopathies due aux rétinoïdes. Les données humaines sur les malformations congénitales après exposition à des rétinoïdes oraux mettent en évidence un risque significatif d'embryopathie due aux rétinoïdes (jusqu'à 30 % des fœtus exposés). En outre, il est établi qu'approximativement un tiers des patientes enceintes exposées à des rétinoïdes oraux au cours de leur grossesse subiront un avortement spontané. La grossesse est une contre-indication absolue à tous les rétinoïdes oraux dans l'UE.

Malgré l'instauration de mesures de prévention de la grossesse, y compris de programmes de prévention de la grossesse (PPP), le PRAC a constaté que des cas de grossesse au cours d'un traitement par rétinoïdes oraux étaient toujours signalés dans l'UE.

Le respect du PPP est crucial pour assurer un rapport bénéfice/risque favorable pour ces médicaments. Par conséquent, le caractère approprié des mesures de prévention de la grossesse, y compris des PPP, pour les rétinoïdes oraux acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne a été revu afin de garantir que les documents disponibles encouragent efficacement le recours à la contraception, les tests de grossesse réguliers et la responsabilité partagée entre les patientes, les médecins et les pharmaciens en ce qui concerne le respect des recommandations, ainsi qu'une communication cohérente et efficace existe pour tous les médicaments sur ces sujets. En outre, des études spécifiques destinées à mesurer l'efficacité des modifications du PPP ont été imposées aux titulaires des autorisations de mise sur le marché à l'issue de la procédure d'arbitrage.

À cet égard, le PRAC a recommandé de procéder à des modifications des informations sur le produit, notamment l'harmonisation des mises en garde et des précautions d'emploi pour les rétinoïdes oraux acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne afin de refléter les risques tératogènes associés à leur utilisation ainsi que la communication aux professionnels de santé grâce à une communication directe aux professionnels de santé. En outre, le PRAC a recommandé de modifier le matériel éducationnel relatif aux rétinoïdes oraux (acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne) pour veiller à ce que les professionnels de santé et les patientes soient informés des risques associés à ces rétinoïdes oraux pour les femmes enceintes et en âge de procréer et des mesures nécessaires pour réduire ces risques. Parmi ces mesures figurent un carnet-patiente destinée aux patientes, un accord de soins/une check-list du médecin, ainsi qu'une check-list du pharmacien afin de garantir la compréhension et la connaissance des risques par les prescripteurs et les patientes. Le PRAC a également recommandé que le matériel éducationnel soit distribué par voie électronique, tels que des codes QR et des sites web, afin de mieux utiliser la technologie existante compte tenu de la population de jeunes patients qui ont recours à ces médicaments.

Le PRAC a reconnu que l'application des éléments suivants du PPP devait être abordée et fixée au niveau national afin de tenir compte des différents systèmes de soins de santé dans l'UE:

- l'application de la règle de validité de prescription de 7 jours, pour ne pas influencer sur les législations nationales existantes dans lesquelles une validité de 7 jours existe;
- la signature par le patiente du accord de soins/de la check-list du médecin;
- la distribution d'un carnet-patiente destinée aux patientes;
- la check-list du pharmacien;
- l'intégration d'un tableau de rendez-vous au carnet-patiente destinée aux patientes;
- la possibilité d'ajouter un pictogramme/symbole accompagnant l'énoncé d'avertissement sur la boîte et son inclusion dans le rappel visuel de l'emballage extérieur pour avertir les patientes du danger pour l'enfant à naître et de la nécessité d'une contraception efficace lors de l'utilisation du médicament.

Le PRAC a estimé qu'au regard des indications oncologiques de la trétinoïne orale et du bexarotène oral, d'autres mesures de réduction des risques relatives aux effets tératogènes de ces médicaments, comme le renforcement des informations sur le produit et des mesures de réduction des risques supplémentaires, n'apporteraient aucune valeur ajoutée étant donné la prise en charge spécialisée, la population visée et la nature de la maladie.

Le PRAC a constaté que l'exposition systémique était négligeable à la suite de l'application topique de rétinoïdes, sans influence significative sur le plan clinique de la sévérité ou de l'étendue de l'affection de la peau. Les études réalisées concernant les effets de la grossesse humaine sur l'absorption systémique des rétinoïdes topiques sont en outre manquantes. Toutefois, il est communément admis que plusieurs autres facteurs peuvent contribuer à une exposition systémique accrue et que le risque ne peut donc pas être exclu.

Étant donné que l'homme est l'espèce la plus sensible à la toxicité des rétinoïdes et au vu des données limitées disponibles concernant la connaissance de l'absorption systémique ainsi que les risques possibles, le PRAC estime qu'il convient d'adopter une approche extrêmement prudente. Les indications relatives aux rétinoïdes topiques ne mettent pas la vie du malade en danger et il n'existe aucun besoin clinique absolu de traitement au cours de la grossesse, laquelle doit être exclue avant prescription. Le PRAC conclut donc que le rapport bénéfice/risque des rétinoïdes topiques durant la grossesse n'est pas favorable et recommande, par conséquent, que l'usage de rétinoïdes topiques soit contre-indiqué au cours de la grossesse ainsi que chez les femmes qui planifient une grossesse.

Le PRAC reconnaît que les données disponibles concernant les rétinoïdes oraux ainsi que l'apparition de troubles neuropsychiatriques sont limitées à de nombreux égards, ce qui empêche d'établir un lien de causalité clair. Toutefois, le PRAC considère comme des éléments très importants les données provenant des patients présentées dans les études de cas, les rapports de cas spontanés et l'expérience des patients. Bien que le risque sous-jacent de troubles psychiatriques puisse être important au sein de la population de patients, il est préférable que ceux qui prennent des rétinoïdes oraux soient avertis du risque potentiel de réactions psychiatriques, ainsi que des signes et symptômes auxquels il faut être attentif. Le PRAC convient dès lors que l'ensemble des rétinoïdes oraux doivent mentionner une mise en garde concernant le risque potentiel de troubles neuropsychiatriques conformément à certains points clés. Les données corroborent le fait que, pour l'isotrétinoïne et l'alitrétinoïne, les informations mentionnées aux rubriques 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques du produit doivent être conformes aux conclusions de la procédure d'arbitrage de 2003 au titre de l'article 30 concernant l'isotrétinoïne.

Le PRAC a en outre souligné qu'il existe très peu de données concernant les réactions neuropsychiatriques après administration de rétinoïdes par voie topique. Au regard de ce constat et de l'exposition systémique négligeable à la suite d'un usage topique, aucune activité de réduction des risques supplémentaire n'est jugée nécessaire.

De manière générale, le PRAC conclut que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des rétinoïdes reste favorable, mais qu'il convient de modifier la/les autorisation(s) de mise sur le marché pour les rétinoïdes oraux et topiques pour veiller à ce que les risques liés aux effets indésirables tératogènes et aux troubles neuropsychiatriques soient mentionnés de manière précise, cohérente et appropriée.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a pris en considération la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant des rétinoïdes.
- Le PRAC a pris en compte l'ensemble des données soumises, y compris les réponses des titulaires des autorisations de mise sur le marché concernant la cohérence et l'efficacité des mesures de routine de réduction des risques existantes relatives aux médicaments contenant des rétinoïdes oraux et topiques par rapport aux effets tératogènes et aux troubles neuropsychiatriques. En outre, le PRAC a tenu compte des avis des patients et des professionnels de santé concernant leur compréhension et leur connaissance des risques tératogènes associés à l'utilisation de médicaments contenant des rétinoïdes.
- En ce qui concerne les risques tératogènes, le PRAC a confirmé que tous les rétinoïdes oraux (acitrétine, alitrétinoïne, bexarotène, isotrétinoïne et trétinoïne) sont hautement tératogènes et doivent par conséquent continuer d'être contre-indiqués durant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer, sauf si ces dernières ont recours à une contraception efficace. Étant donné les indications et les populations de patients qui utilisent l'acitrétine, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne, il a été estimé que l'utilisation de ces rétinoïdes oraux chez les patientes susceptibles d'être enceintes devait se faire conformément aux conditions du programme de prévention de la grossesse (PPP). Pour la trétinoïne et le bexarotène, il a été considéré qu'au regard des indications oncologiques, de la prise en charge spécialisée dans un contexte hospitalier et de la population à risque, la réduction des risques existante est appropriée et proportionnée.
- Le PRAC a également conclu qu'il est nécessaire d'harmoniser et de rationaliser davantage les mesures du PPP incluant le matériel éducatif associé aux rétinoïdes oraux acitrétine, alitrétinoïne

et isotrétinoïne pour garantir leur caractère optimal à servir de support aux discussions entre les patientes et les professionnels de santé concernant les risques et les mesures de réduction des risques associées.

- Le PRAC a en outre considéré que, pour les rétinoïdes oraux acitrétine, alitrétinoïne et isotrétinoïne, une étude d'utilisation du médicament accompagnée d'une enquête complémentaire devait être menée pour évaluer l'efficacité des mises à jour des mesures de réduction des risques.
- Une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) a également été considérée comme appropriée pour tous les rétinoïdes oraux et topiques.
- En ce qui concerne les risques tératogènes des rétinoïdes topiques (adapalène, alitrétinoïne, isotrétinoïne, trétinoïne et tazarotène), le PRAC a conclu que les données disponibles montrent qu'après application topique, il est attendu que l'exposition systémique soit négligeable et peu susceptible d'entraîner des effets indésirables sur le fœtus. Toutefois, étant donné que l'humain est l'espèce la plus sensible aux embryopathies due aux rétinoïdes et que plusieurs autres facteurs peuvent contribuer à une exposition systémique accrue, comme une utilisation excessive et une barrière cutanée endommagée, le PRAC a convenu que les risques tératogènes ne pouvaient être complètement exclus. Le PRAC a par conséquent recommandé que l'utilisation de rétinoïdes topiques soit contre-indiquée durant la grossesse ainsi que chez les femmes qui planifient une grossesse étant donné que les indications ne sont pas de nature à mettre la vie du malade en danger.
- Pour les troubles neuropsychiatriques, le PRAC a pris en considération le caractère limité des données disponibles et a estimé qu'un lien de causalité clair ne pouvait être établi pour les rétinoïdes oraux. Toutefois, au regard de la population de patients cible, le PRAC a reconnu les risques sous-jacents possibles de troubles psychiatriques et a, par conséquent, recommandé de procéder à des modifications des informations sur le produit, telles que les mises en garde et précautions d'emploi, afin de refléter de manière appropriée le niveau actuel de données disponibles.
- En outre, le PRAC a souligné qu'il existe très peu de données concernant les réactions neuropsychiatriques après administration de rétinoïdes par voie topique. Au regard de ce constat et de l'exposition systémique négligeable à la suite d'un usage topique, le PRAC a estimé qu'aucune activité de réduction des risques supplémentaire n'est jugée nécessaire.

Au vu de ce qui précède, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des rétinoïdes demeure favorable, sous réserve de modifier les informations sur le produit et le plan de gestion des risques, les conditions des autorisations de mise sur le marché et la communication correspondante.

Par conséquent, le PRAC a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des rétinoïdes.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions scientifiques du PRAC et les motifs de la recommandation.

Le CHMP a précisé que le plan de communication doit être modifié de façon à contenir la mention suivante: «les professionnels de santé qui peuvent être amenés à prendre en charge des patients traités par des rétinoïdes».

Conclusions générales

En conséquence, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des rétinoïdes demeure favorable, sous réserve de modifier les informations sur le produit et le plan de gestion des risques, les conditions des autorisations de mise sur le marché et la communication correspondante.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des rétinoïdes.