

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az Egyesült Királyság 2016. július 7-én a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint farmakovigilanciái adatokon alapuló betérjesztési eljárást indított, és arra kérte a PRAC-t, hogy vizsgálja felül a belsőleges és helyileg alkalmazott retinoidokra nézve érvényben levő, rutinjellegű kockázatminimalizáló intézkedéseket annak biztosítása érdekében, hogy a rendelkezésre álló adatok és a nemkívánatos teratogén hatásokkal és neuropszichiátriai zavarokkal kapcsolatos kockázatok megfelelő esetben pontosan és következetesen, egyúttal adatokkal alátámasztva szerepeljenek a terméktájékoztatóban. A PRAC-t ezenfelül felkérték, hogy vizsgáljon felül minden további kockázatminimalizáló intézkedést, hogy ezek az információk közlése és a megfelelően nyomon követett, hatékony kockázatkezelés megvalósulása szempontjából optimálisak legyenek. A PRAC felkérést kapott a retinoidtartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljával kapcsolatos fenti aggályok hatásának felmérésére és egy ajánlás kiadására arról, hogy a termékek forgalomba hozatali engedélyének fenntartása, módosítása, felfüggesztése vagy visszavonása szükséges-e.

A tárgyalt aggályok kezeléséhez rendelkezésre álló összes adat felülvizsgálatát követően a PRAC 2018. február 8-án ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján megvizsgált.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A PRAC felülvizsgálat a preklinikai vizsgálatok, farmakovigilanciái adatok, publikált szakirodalom és spontán jelentések alapján a belsőleges és helyileg alkalmazott retinoidok okozta nemkívánatos teratogén hatásokra és neuropszichiátriai zavarokra vonatkozóan rendelkezésre álló összes adatot. Emellett az ajánlásban figyelembe vették a betegek és egészségügyi szakemberek által a terhesség során és fogamzóképes nőknél alkalmazott szteroidok kockázataival kapcsolatos kommunikációra, tudatosságra és ismeretekre, valamint a kockázatkommunikáció tökéletesítésének lehetőségeire vonatkozó véleményét.

A felülvizsgálat megerősíti a belsőleges retinoidok terhes nőknél végzett alkalmazásával összefüggő, már ismert teratogén kockázatokat. Az adatok arra utalnak, hogy a terhesség nemkívánatos kimenetelének kockázata szorosabb összefüggést mutat a belsőleges retinoidokkal, mint a helyileg alkalmazott retinoidokkal. A belsőleges retinoidokkal állatokra vonatkozóan nyert reprodukció toxicitási adatok a retinoidok okozta embriopátia jellegzetes mintázatát mutatják. Az orális retinoidexpozíciót követő veleszületett rendellenességekre vonatkozó, humán adatok a retinoidok okozta embriopátia jelentős kockázatát mutatják (az expozíciót elszenvedett magzatok akár 30%-ánál); ezenfelül ismert, hogy a terhességük során szájon át retinoidokat kapó, terhes betegek körülbelül egyharmadánál spontán vetélés következik be. Az EU-ban a terhesség valamennyi belsőleges retinoid alkalmazásának abszolút ellenjavallata.

A PRAC megállapította, hogy a terhességet megelőző intézkedések, ezen belül terhességmegelőző programok (PPP-k) bevezetése ellenére az EU-ban továbbra is olyan eseteket, amikor belsőleges retinoidkezelés során terhesség következik be.

A PPP betartása alapvetően fontos e termékek pozitív előny-kockázat profiljához; ezért felülvizsgálták a belsőleges retinoidok közé tartozó acitretinre, alitretinoinra és izotretinoinra megállapított, terhességet megelőző intézkedések, ezen belül a PPP-k megfelelőségét, hogy a rendelkezésre álló anyagok eredményesen ösztönözzék a fogamzásgátlók használatát, a rendszeres terhességi teszteket, valamint a betegek, az orvosok és a gyógyszerészek közös felelősségvállalását az ajánlások betartásában, és mindezt az összes termék esetében következetesen és hatékonyan kommunikálják. Ezenfelül a betérjesztési eljárás eredményeként a PPP elfogadott változásainak hatékonyságát mérő, célzott vizsgálatok elvégzését írták elő a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai számára.

E tekintetben a PRAC módosításokat javasolt a terméktájékoztatóban, beleértve a belsőleges retinoidok közé tartozó acitretin, alitretinoin és izotretinoin alkalmazására vonatkozó figyelmeztetéseket

és óvintézkedések harmonizálását, hogy azok tükrözzék a használatukkal járó teratogén kockázatot, valamint az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatást, közvetlenül az egészségügyi szakemberekkel folytatott kommunikáció formájában. A PRAC emellett változtatásokat javasolt a belsőleges retinoidok (acitretin, alitretinoin és izotretinoin) oktató anyagaiban is, hogy az egészségügyi szakemberek és a betegek tájékoztatást kapjanak a terhes nők és fogamzóképes nők esetében a belsőleges retinoidokkal (acitretin, alitretinoin és izotretinoin) kapcsolatos kockázatokról, valamint a kockázat minimalizálásához szükséges intézkedésekről. Ide tartozik a betegeknek szóló tájékoztató kártya, az orvosok ellenőrzőlistája/igazoló adatlapja, valamint a gyógyszerek ellenőrzőlistája, amelyek biztosítják, hogy a készítményt felíró személyek és a betegek megértsék a kockázatokat és tisztában legyenek azokkal. A PRAC azt javasolta továbbá, hogy az oktató anyagokat az elérhető technológia jobb kihasználása érdekében, az e termékeket alkalmazó, fiatal betegpopulációra gondolva elektronikus úton, például QR kódok és weboldalak segítségével terjesszék.

A PRAC elismerte, hogy a PPP alábbi elemeinek végrehajtását mérlegelni kell, és egyetértett azzal, hogy az EU-ban működő, különböző egészségügyi rendszerek nemzeti szintű figyelembevétele szükséges:

- A vények 7 napos érvényességi szabályának végrehajtása, hogy ne befolyásolják a jelenleg érvényben levő nemzeti jogszabályokat, ahol 7 napos érvényesség áll fenn;
- Az orvos ellenőrzőlistájának/igazoló adatlapjának beteg általi aláírása;
- A betegeknek szóló figyelmeztető kártya terjesztése;
- A gyógyszerek ellenőrzőlistája;
- A betegeknek szóló figyelmeztető kártya kiegészítése egy időpontokat jelző táblázattal;
- A keretes figyelmeztetés piktogrammal/szimbólummal történő kiegészítésének lehetősége, és ennek szerepeltetése a külső csomagoláson levő vizuális figyelmeztetésben, hogy figyelmeztessék a betegeket a magzatot érintő kockázatokra, valamint arra, hogy a gyógyszer használatkor hatékony fogamzásgátlás szükséges.

A PRAC úgy ítélte meg, hogy a belsőleges tretinoin és a belsőleges bexarotén onkológiai javallatait figyelembe véve e termékek esetében a teratogén hatásokra vonatkozó, további kockázatminimalizáló intézkedések (RMM-ek), például a terméktájékoztató szigorítása és a kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések (aRMM-ek) a szakorvosi ellátás, a kockázatnak kitett populáció és a betegség jellege miatt nem nyújtanának hozzáadott értéket.

A PRAC megállapította, hogy a retinoidok helyi alkalmazását követően elhanyagolható a szisztémás expozíció, és ezt a bőrbetegség súlyossága vagy kiterjedése a jelek szerint nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben. Nem állnak rendelkezésre olyan vizsgálatok sem, amelyek a humán terhesség által a helyileg alkalmazott retinoidok szisztémás felszívódására gyakorolt hatásokat tanulmányozzák. Mindazonáltal egyetértés született arról, hogy számos más tényező is hozzájárulhat a fokozott szisztémás expozícióhoz, és ezért a kockázat nem zárható ki.

Mivel a retinoidok toxicitására az ember a legérzékenyebb faj, és figyelembe véve, hogy a szisztémás felszívódás, valamint a lehetséges kockázatok megértéséhez korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, a PRAC úgy ítéli meg, hogy igen óvatos megközelítés alkalmazása a helyénvaló. A helyileg alkalmazott retinoidok javallatai nem életveszélyesek, és a terhesség során végzett kezelés klinikailag nem abszolúte szükséges, a terhességet a készítmény felírása előtt ki kell zárni. A PRAC így azt a következtetést vonta le, hogy a helyileg alkalmazott retinoidok előny-kockázat profilja terhesség esetén nem kedvező, és ezért javaslata szerint a helyileg alkalmazott retinoidokat terhesség során és terhességet tervező nőknél ellenjavalltá kell tenni.

A PRAC elismeri, hogy a belsőleges retinoidokkal és a neuropszichiátriai zavarok előfordulásával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok esetében több lényeges korlát áll fenn, amelyek kizárják az

egyértelmű okozati összefüggés megállapítását. Mindazonáltal a PRAC úgy véli, hogy az esetsorozatokban, spontán esetjelentésekben és az egyes betegek személyes tapasztalatiban bemutatott betegektől származó adatok nagyon fontosnak tekintendők. Bár a betegpopulációkban a pszichiátriai zavarok eleve fennálló kockázata jelentős lehet, tanácsos a retinoidokkal szájon át kezelt betegeket figyelmeztetni a pszichiátriai reakciók lehetséges kockázatára, valamint azokra a jelekre és tünetekre, amelyekre figyelni kell. A PRAC ezért egyetért azzal, hogy néhány alapelvet szem előtt tartva az belsőleges retinoid esetében figyelmeztetést kell szerepeltetni a neuropszichiátriai zavarok lehetséges kockázatáról. Az adatok alátámasztják, hogy az izotretinoin és az alitretinoin esetében az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontjában szereplő információknak összhangban kell állnia az izotretinoinra vonatkozó, 30. cikk szerinti, 2003-as betérjesztési eljárás elfogadott eredményével.

A PRAC ezenfelül megállapította, hogy a retinoidok helyi alkalmazását követő neuropszichiátriai reakciókra vonatkozó adatok rendkívül korlátozottak. Ezt és a helyi alkalmazás után elhanyagolható szisztémás expozíciót figyelembe véve semmilyen további kockázatminimalizáló tevékenységet nem tartanak szükségesnek.

A PRAC összességében azt a következtetést vonta le, hogy a retinoidokat tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, de a forgalomba hozatali engedély(ek)e)t mind a belsőleges, mind a helyileg alkalmazott retinoidok esetében módosítani kell annak biztosítása érdekében, hogy a nemkívánatos teratogén hatásokkal és a neuropszichiátriai zavarokkal összefüggő kockázatokat megfelelő esetben pontosan és következetesen szerepeltessék.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A farmakovigilanciái kockázatelemzési bizottság (PRAC) megvizsgálta a retinoidtartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást;
- A PRAC mérlegelte a benyújtott adatok összességét, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjaitól a belsőleges és helyileg alkalmazott, retinoidtartalmú gyógyszerekre a teratogén hatások és neuropszichiátriai zavarok tekintetében érvényben levő rutin és kiegészítő kockázatminimalizáló intézkedések következetességéről és eredményességéről benyújtott válaszokat is beleértve. A PRAC továbbá megvizsgálta a betegek és az egészségügyi szakemberek véleményét a retinoidtartalmú gyógyszerek használatával járó teratogén kockázatokkal kapcsolatos ismereteiket és tudatosságukat illetően.
- Ami a teratogén kockázatot illeti, a PRAC megerősítette, hogy minden belsőleges retinoid (acitretin, alitretinoin, bexarotén, izotretinoin és tretinoin) nagymértékben teratogén, és ezért terhesség során, illetve fogamzóképes nőknél továbbra is ellenjavalltnak kell lennie, kivéve hatékony fogamzásgátlás alkalmazása esetén. A javallatok, valamint az acitretint, alitretinoint és izotretinoint alkalmazó betegpopulációk figyelembevételével úgy ítélték meg, hogy amennyiben a belsőleges retinoidokat olyan nő betegeknél alkalmazzák, akiknél fennáll a terhesség kockázata, ezt terhességmegelőző programban (PPP) előírt feltételekkel összhangban kell végezni. A tretinoint és bexarotént illetően az onkológiai javallatok, a kórházi körülmények között végzett szakorvosi kezelés és a kockázatnak kitett populáció figyelembevételével az érvényben lévő kockázatminimalizálás megfelelőnek és arányosnak ítélték.
- A PRAC arra a következtetésre is jutott, hogy nincs szükség a PPP intézkedéseinek – ezen belül a belsőleges retinoidok közé tartozó acitretinre, alitretinoinra és izotretinoinra vonatkozó, kapcsolódó oktató anyagoknak – a további harmonizálására és ésszerűsítésére annak biztosításához, hogy ezek optimális módon segítsék a betegek és az egészségügyi szakemberek közötti párbeszédet a kockázatokról és az ezekkel összefüggő kockázatminimalizáló intézkedésekről.

- A PRAC emellett úgy vélte, hogy az acitretin, alitretinoin és izotretinoin nevű belsőleges retinoidok esetében kiegészítő felméréssel zajló gyógyszerhasználati esettanulmányt kell végezni a javasolt, naprakész kockázatminimalizáló intézkedések eredményességének értékelésére.
- Az összes belsőleges és helyileg alkalmazandó retinoid esetében helyénvalónak ítélték a közvetlenül az egészségügyi szakemberekkel folytatott kommunikációt (DHPC) is.
- A helyileg alkalmazott retinoidok (adapalén, alitretinoin, izotretinoin, tretinoin és tazarotén) teratogén kockázatát tekintve a PRAC következtetése szerint a rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy helyi alkalmazás után a szisztémás expozíció várhatóan elhanyagolható, és nem valószínű, hogy nemkívánatos magzati kimenetekhez vezet. Mindazonáltal arra való tekintettel, hogy a retinoid embriopátiára az ember a legérzékenyebb faj, és számos más tényező is hozzájárulhat a fokozott szisztémás expozícióhoz, mint például a túlzott használat és a bőrgát károsodása, a PRAC egyetértett azzal, hogy a teratogén kockázatot nem lehet teljességgel kizárni. A PRAC ezért azt javasolta, hogy a helyileg alkalmazott retinoidok használata a javallatok nem életveszélyes jellege folytán terhesség során és terhességet tervező nőknél legyen ellenjavallt.
- Ami a neuropszichiátriai zavarokat illeti, a PRAC tudomásul vette a rendelkezésre álló adatok korlátait, és úgy ítélte meg, hogy a belsőleges retinoidok esetében nem állapítható meg egyértelmű okozati viszony. A megcélzott betegpopulációt figyelembe véve ugyanakkor a PRAC elismerte, hogy eleve fennállhat a pszichiátriai zavarok kockázata, és ezért néhány változtatást javasolt a terméktájékoztatóban, például figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket, hogy az a jelenleg rendelkezésre álló adatokat megfelelően tükrözze.
- A PRAC ezenfelül megállapította, hogy a retinoidok helyi alkalmazását követő neuropszichiátriai reakciókra vonatkozó adatok rendkívül korlátozottak. Ezt és a helyi alkalmazás után elhanyagolható szisztémás expozíciót figyelembe véve a PRAC úgy ítélte meg, hogy semmilyen további kockázatminimalizáló tevékenység nem szükséges.

A fentiek alapján a PRAC úgy véli, hogy a retinoidtartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja a terméktájékoztató és a kockázatkezelési terv, a forgalomba hozatali engedély feltételei és a kapcsolódó kommunikáció elfogadott módosításai mellett továbbra is kedvező.

Ennek következtében a PRAC javasolja a retinoidtartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeiben foglalt feltételek módosítását.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A CHMP tisztázta, hogy a kommunikációs tervet módosítani kell, hogy a következőt tartalmazza: „a retinoidokkal kezelt betegek ellátásában potenciálisan közreműködő egészségügyi szakemberek”.

Átfogó következtetés

A PRAC következőképpen úgy véli, hogy a retinoidtartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja a terméktájékoztató és a kockázatkezelési terv, a forgalomba hozatali engedély feltételei és a kapcsolódó kommunikáció elfogadott módosításai mellett továbbra is kedvező.

A CHMP ezért a retinoidtartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.