

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 7 luglio 2016 il Regno Unito ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE scaturita da alcuni dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di riesaminare le misure di routine di minimizzazione dei rischi in vigore per i retinoidi per uso orale e topico al fine di garantire che i dati disponibili e i rischi associati agli effetti teratogeni avversi e ai disturbi neuropsichiatrici siano affrontati in modo accurato e coerente nelle informazioni sul prodotto, ove opportuno e giustificato dai dati. Inoltre, al PRAC è stato chiesto di riesaminare ogni misura supplementare di minimizzazione dei rischi per garantire che siano ottimali in termini di divulgazione di informazioni e di fornitura di una efficace gestione dei rischi sottoposta a un monitoraggio adeguato. Al PRAC è stato chiesto di valutare l'impatto delle problematiche sopra riportate riguardo il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti retinoidi e di emettere una raccomandazione sull'eventualità di mantenere, modificare, sospendere o revocare tali medicinali.

Dopo aver esaminato tutti i dati disponibili per rispondere alle problematiche oggetto di discussione, il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 8 febbraio 2018 che è stata quindi esaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili provenienti da studi preclinici, da dati di farmacovigilanza, dalla letteratura pubblicata e dalle relazioni spontanee riguardo i rischi associati agli effetti teratogeni avversi e ai disturbi neuropsichiatrici causati dai retinoidi orali e topici. Inoltre, nella raccomandazione si è tenuto conto dei pareri dei pazienti e dei professionisti del settore sanitario per quanto riguarda la comunicazione, la consapevolezza e la comprensione dei rischi associati all'assunzione di retinoidi durante la gravidanza e nelle donne in età fertile, nonché dei loro pareri sulle opzioni volte a migliorare la comunicazione sui rischi.

Il riesame conferma i rischi teratogeni già noti associati all'uso di retinoidi orali nelle donne in gravidanza. I dati suggeriscono che il rischio di esiti negativi della gravidanza è maggiormente associato ai retinoidi orali rispetto ai retinoidi topici. I dati sulla tossicità riproduttiva degli animali per i retinoidi orali dimostrano un modello tipico di embriopatia da retinoidi. I dati provenienti da studi sugli esseri umani relativi alle malformazioni congenite in seguito all'esposizione ai retinoidi orali mostrano un rischio significativo di embriopatia da retinoidi (fino al 30 % dei feti esposti); inoltre è noto che circa un terzo delle pazienti in gravidanza esposte a retinoidi orali durante la gravidanza avrà aborti spontanei. La gravidanza è una controindicazione assoluta nell'UE per tutti i retinoidi orali.

Il PRAC ha osservato che, nonostante l'introduzione di misure di prevenzione della gravidanza, tra cui i programmi di prevenzione della gravidanza, continuano a essere riferiti nell'UE casi di gravidanza durante il trattamento con retinoidi orali.

L'osservanza dei programmi di prevenzione della gravidanza è fondamentale per un rapporto rischio/beneficio positivo per questi medicinali; pertanto è stata riesaminata l'adeguatezza delle misure di prevenzione della gravidanza, compresi i programmi di prevenzione della gravidanza, per i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina al fine di garantire che i materiali disponibili incentivino efficacemente l'uso della contraccezione, il ricorso a test di gravidanza periodici e la condivisione delle responsabilità tra pazienti, medici e farmacisti nel rispetto delle raccomandazioni e per assicurare che ciò venga comunicato in modo uniforme ed efficace per tutti i medicinali. Inoltre, inseguito al deferimento, sono stati imposti ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio studi specifici per misurare l'efficacia delle modifiche concordate ai programmi di prevenzione della gravidanza.

A tale riguardo, il PRAC ha raccomandato modifiche alle informazioni sul prodotto, tra cui l'armonizzazione delle avvertenze e delle precauzioni d'uso per i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina, al fine di rispecchiare il rischio teratogeno associato al loro uso e la comunicazione agli operatori sanitari tramite una comunicazione diretta. Inoltre, il PRAC ha raccomandato alcune modifiche al materiale didattico per i

retinoidi orali (acitretina, alitretinoina e isotretinoina) per garantire che gli operatori sanitari e i pazienti siano informati sui rischi associati ai retinoidi orali (acitretina, alitretinoina e isotretinoina) nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile e sulle misure necessarie per minimizzare il rischio. Questi comprendono una scheda promemoria per il paziente, una lista di controllo/un modulo di riconoscimento dei rischi per il medico e una lista di controllo per il farmacista che garantiscano la comprensione e il riconoscimento dei rischi da parte degli operatori sanitari che redigono prescrizioni e dei pazienti. Il PRAC ha inoltre raccomandato la distribuzione di materiale didattico attraverso canali elettronici, quali i codici QR e siti web per utilizzare al meglio la tecnologia esistente, tenendo conto della popolazione di pazienti giovani che utilizzano tali prodotti.

Il PRAC ha riconosciuto che l'attuazione dei seguenti elementi del programma di prevenzione della gravidanza deve essere presa in considerazione e concordata a livello nazionale per tenere conto dei diversi sistemi sanitari dell'UE:

- implementazione della regola di validità della prescrizione di 7 giorni, per non incidere sulla legislazione nazionale esistente in cui tale regola esiste;
- firma della lista di controllo del medico/del modulo di riconoscimento del rischio da parte del paziente;
- diffusione della scheda promemoria per il paziente;
- lista di controllo per il farmacista;
- inclusione della tabella degli appuntamenti nella scheda promemoria per il paziente;
- opzione di un pittogramma/simbolo che accompagni la dicitura di avvertenza sulla confezione e che sia incluso nel promemoria visivo sull'imballaggio esterno per avvertire i pazienti del danno per il feto e della necessità di una contraccezione efficace durante l'uso del medicinale.

Il PRAC ha ritenuto che, date le indicazioni oncologiche della tretinoina orale e del bexarotene orale, ulteriori misure di minimizzazione del rischio per questi prodotti per quanto riguarda gli effetti teratogeni, quali il rafforzamento delle informazioni sul prodotto e misure supplementari di minimizzazione del rischio non fornirebbero un valore aggiunto in considerazione della gestione specializzata, della popolazione a rischio e della natura della malattia.

Il PRAC ha osservato che l'esposizione sistemica è trascurabile in seguito all'applicazione topica di retinoidi e che tale esposizione non sembra essere influenzata in misura clinicamente significativa dalla severità o dall'estensione della malattia cutanea. Inoltre, mancano studi che esaminino gli effetti della gravidanza umana sull'assorbimento sistemico dei retinoidi topici. Tuttavia, si è convenuti sul fatto che diversi altri fattori possano contribuire a un aumento dell'esposizione sistemica e che pertanto il rischio non possa essere escluso.

Considerato che gli esseri umani sono le specie più sensibili alla tossicità dei retinoidi e tenuto conto dei limiti dei dati disponibili alla comprensione dell'assorbimento sistemico e dei possibili rischi, il PRAC ritiene che sia opportuno adottare un approccio di estrema cautela. Le indicazioni per i retinoidi topici non sono pericolose per la vita, non vi è alcuna necessità clinica assoluta per il trattamento durante la gravidanza e la gravidanza dovrebbe essere esclusa prima della prescrizione. Il PRAC conclude pertanto che il rapporto rischio/beneficio dei retinoidi topici in gravidanza non è favorevole e raccomanda quindi che l'uso dei retinoidi topici sia controindicato durante la gravidanza e nelle donne che stanno pianificando una gravidanza.

Il PRAC riconosce che i dati disponibili in relazione ai retinoidi orali e alla comparsa di disturbi neuropsichiatrici presentano una serie di importanti limitazioni che impediscono di stabilire una chiara associazione causale. Tuttavia, il PRAC ritiene che i dati dei pazienti presentati in serie di casi, le segnalazioni spontanee di casi e le esperienze dei singoli pazienti siano da considerare molto importanti.

Anche se il rischio di base di disturbi psichiatrici all'interno delle popolazioni di pazienti può essere significativo, è consigliabile che i pazienti che assumono retinoidi orali siano avvertiti riguardo al rischio potenziale di reazioni psichiatriche e dei segni e sintomi da tenere in considerazione. Il PRAC concorda pertanto sul fatto che tutti i retinoidi orali debbano contenere un'avvertenza sul rischio potenziale di disturbi neuropsichiatrici, in linea con alcuni principi fondamentali. I dati sostengono che per l'isotretinoina e l'alitretinoina le informazioni di cui alle sezioni 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto dovrebbero essere in linea con l'esito concordato del deferimento ai sensi dell'articolo 30 del 2003 per l'isotretinoina.

Il PRAC ha inoltre rilevato dati estremamente limitati relativi alle reazioni neuropsichiatriche dopo la somministrazione topica di retinoidi. In considerazione di quanto sopra e dell'esposizione sistemica trascurabile dovuta all'applicazione topica, non si ritengono necessarie ulteriori attività di minimizzazione del rischio.

Nel complesso, il PRAC ha concluso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti retinoidi rimane favorevole, ma che <l'autorizzazione> <le autorizzazioni> all'immissione in commercio debbano essere modificate sia per i retinoidi per uso orale che per quelli per uso topico, al fine di garantire che i rischi associati agli effetti teratogeni avversi e ai disturbi neuropsichiatrici siano affrontati in modo accurato e coerente, dove appropriato.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che,

- Il comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti retinoidi.
- Il PRAC ha considerato tutti i dati presentati, comprese le risposte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per quanto riguarda la coerenza e l'efficacia delle attuali misure di routine e delle misure supplementari di minimizzazione dei rischi per i medicinali orali e topici contenenti retinoidi in relazione agli effetti teratogeni e ai disturbi neuropsichiatrici. Inoltre, il PRAC ha preso in considerazione le opinioni dei pazienti e degli operatori sanitari in relazione alla loro comprensione e alla consapevolezza del rischio teratogeno associato all'uso di medicinali contenenti retinoidi.
- Per quanto riguarda il rischio teratogeno, il PRAC ha confermato che tutti i retinoidi orali (acitretina, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina e tretinoina) sono altamente teratogeni e devono pertanto continuare a essere controindicati durante la gravidanza o nelle donne in età fertile, a meno che queste ultime non utilizzino un metodo contraccettivo efficace. Date le indicazioni e le popolazioni di pazienti che utilizzano acitretina, alitretinoina e isotretinoina, si è ritenuto che qualsiasi uso di questi retinoidi orali in pazienti di sesso femminile a rischio di gravidanza debba essere conforme alle condizioni di un programma di prevenzione della gravidanza. Per la tretinoina e il bexarotene, si è ritenuto che, alla luce delle indicazioni oncologiche, della gestione specialistica in un contesto ospedaliero e della popolazione a rischio, le misure esistenti di minimizzazione dei rischi fossero adeguate e proporzionate.
- Il PRAC ha inoltre deciso che è necessario armonizzare e razionalizzare ulteriormente le misure previste dal programma di prevenzione della gravidanza, compreso il materiale didattico associato per i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina, al fine di garantire che siano ottimali per sostenere le discussioni tra pazienti e operatori sanitari sui rischi e sulle misure di minimizzazione dei rischi associate.
- Il PRAC ha anche deciso che per i retinoidi per via orale acitretina, alitretinoina e isotretinoina dovesse essere condotto uno studio sull'uso dei medicinali insieme a un'indagine complementare per valutare l'efficacia delle nuove misure proposte per la minimizzazione dei rischi.

- Inoltre, è stata considerata adeguata una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per tutti i retinoidi orali e topici.
- Per quanto riguarda il rischio teratogeno dei retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tretinoina e tazarotene), il PRAC ha deciso che i dati disponibili indicano che, dopo l'applicazione topica, l'esposizione sistemica dovrebbe essere trascurabile e non dovrebbe provocare esiti fetali avversi. Tuttavia, dato che la specie umana è la specie più sensibile all'embriopatia da retinoidi e che diversi altri fattori possono contribuire ad aumentare l'esposizione sistemica, quali l'uso eccessivo e la barriera cutanea danneggiata, il PRAC ha convenuto che il rischio teratogeno non può essere completamente escluso. Il PRAC ha pertanto raccomandato che l'uso dei retinoidi topici sia controindicato durante la gravidanza e nelle donne che hanno in programma una gravidanza, data la natura delle indicazioni non pericolosa per la vita.
- Per quanto riguarda i disturbi neuropsichiatrici, il PRAC ha osservato i limiti dei dati disponibili e ha considerato che non fosse possibile stabilire una chiara relazione causale con i retinoidi orali. Tuttavia, tenendo conto della popolazione di pazienti in cui ne è previsto l'uso, il PRAC ha riconosciuto il possibile rischio di base dei disturbi psichiatrici e ha pertanto raccomandato alcune variazioni alle informazioni sul prodotto, quali avvertenze e precauzioni, in modo da rispecchiare adeguatamente il livello attuale delle prove disponibili.
- Inoltre, il PRAC ha preso atto dei dati estremamente limitati relativi alle reazioni neuropsichiatriche dopo la somministrazione topica di retinoidi. In considerazione di ciò e dell'esposizione sistemica trascurabile dovuta all'uso topico, il PRAC ha considerato che non fossero necessarie ulteriori attività di minimizzazione dei rischi.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha considerato che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti retinoidi rimane favorevole, a condizione che siano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e al piano di gestione del rischio, alle condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio e alla relativa comunicazione.

Il PRAC, di conseguenza, ha raccomandato la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti contenenti retinoidi.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CHMP ha chiarito che il piano di comunicazione dovrebbe essere modificato in modo da affermare «gli operatori sanitari che possono essere coinvolti nella gestione dei pazienti trattati con retinoidi».

Conclusione generale

Di conseguenza, il CHMP considera che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti retinoidi rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e al piano di gestione del rischio, alle condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio e alla relativa comunicazione.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti retinoidi.