

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Het Verenigd Koninkrijk zette op 7 juli 2016 een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking, en verzocht het PRAC om de standaard risicobeperkende maatregelen voor orale en topische retinoïden te beoordelen om te waarborgen dat de beschikbare gegevens en de risico's verbonden aan de teratogene bijwerkingen en neuropsychiatrische stoornissen accuraat en consistent in de productinformatie aan de orde komen, waar van toepassing en onderbouwd met gegevens. Voorts werd het PRAC verzocht aanvullende risicobeperkende maatregelen te beoordelen om te waarborgen dat deze optimaal zijn in het verschaffen van informatie en het leveren van effectief risicobeheer dat aan passende controle is onderworpen. Het PRAC werd verzocht de impact van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van retinoïde-bevattende geneesmiddelen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Na beoordeling van alle beschikbare gegevens in verband met de besproken bedenkingen stelde het PRAC op 8 februari 2018 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door het CHMP, in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Het PRAC bestudeerde alle beschikbare gegevens van preklinische onderzoeken, gegevens over geneesmiddelenbewaking, gepubliceerde literatuur en spontane meldingen over de risico's verbonden aan de teratogene bijwerkingen en neuropsychiatrische stoornissen van orale en topische retinoïden. Daarnaast werden voor de aanbeveling de standpunten van patiënten en professionele zorgverleners over communicatie, bewustzijn van en inzicht in de risico's van retinoïden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden in aanmerking genomen, samen met hun standpunten over opties voor het verbeteren van risicovoorkoming.

Het onderzoek bevestigt de reeds bekende teratogene risico's van het gebruik van orale retinoïden door zwangere vrouwen. De gegevens wijzen erop dat het risico op nadelige zwangerschapsuitkomsten sterker verbonden is met de orale retinoïden dan met de topische retinoïden. De gegevens over reproductietoxiciteit bij dieren voor de orale retinoïden laten een typisch patroon van embryopathie door retinoïden zien. De gegevens over aangeboren afwijkingen bij de mens na orale blootstelling aan retinoïden tonen een significant risico op embryopathie door retinoïden (tot 30% van de blootgestelde foetussen). Bovendien is bekend dat ongeveer een derde van de zwangere patiënten die tijdens de zwangerschap worden blootgesteld aan orale retinoïden een spontane abortus krijgt. Zwangerschap is een absolute contra-indicatie voor alle orale retinoïden in de EU.

Het PRAC merkte op dat ondanks de invoering van maatregelen voor zwangerschapspreventie, waaronder zwangerschapspreventieprogramma's (*pregnancy prevention programmes* - PPP's), er in de EU nog steeds zwangerschappen tijdens de behandeling met orale retinoïden worden gemeld.

Naleving van het PPP is van cruciaal belang voor een positieve baten-risicoverhouding voor deze middelen. Daarom is de toereikendheid van de zwangerschapspreventiemaatregelen, waaronder PPP's, voor de orale retinoïden acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne beoordeeld om te waarborgen dat het beschikbare materiaal zorgt voor een effectieve aanmoediging van het gebruik van anticonceptie, regelmatige zwangerschapstesten en gedeelde verantwoordelijkheid van patiënten, artsen en apothekers wat betreft naleving van de aanbevelingen, en dat dit consistent en effectief voor alle geneesmiddelen wordt gecommuniceerd. Bovendien werd de houders van de handelsvergunningen als uitkomst van de verwijzing de verplichting opgelegd specifieke onderzoeken te verrichten om de effectiviteit in de overeengekomen veranderingen van het PPP te meten.

Daarom adviseerde het PRAC wijzigingen in de productinformatie aan te brengen, waaronder harmonisatie van de waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik voor de orale retinoïden acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne, om te wijzen op het teratogene risico dat met het gebruik ervan verband houdt, en professionele zorgverleners te informeren door middel van een informatieve brief ('direct healthcare professional communication'). Daarnaast adviseerde het PRAC om veranderingen in het voorlichtingsmateriaal voor de orale retinoïden (acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne) aan te brengen zodat professionele zorgverleners en patiënten op de hoogte zijn van de risico's van orale retinoïden (acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne) bij zwangere vrouwen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen en van de maatregelen die nodig zijn om het risico tot een minimum te beperken. Dit materiaal omvat onder andere een herinneringskaart voor patiënten, een checklist/bevestigingsformulier voor artsen en een checklist voor apothekers die ervoor moeten zorgen dat voorschrijvers en patiënten zich bewust zijn van de risico's. Het PRAC heeft ook geadviseerd voorlichtingsmateriaal langs elektronische weg te verspreiden, zoals QR-codes en websites, om de bestaande technologie beter te benutten, rekening houdend met de jonge patiëntenpopulatie die daarvan gebruikmaakt.

Het PRAC erkende dat de tenuitvoerlegging van de hierna volgende elementen van het PPP op nationaal niveau moeten worden overwogen en overeengekomen om rekening te houden met de verschillende gezondheidszorgstelsels in de EU:

- de tenuitvoerlegging van de regel dat een voorschrift zeven dagen geldig is, zodat er geen gevolgen zijn voor bestaande nationale wetgeving waar een geldigheid van zeven dagen bestaat;
- ondertekening door de patiënt van de checklist/het bevestigingsformulier voor artsen;
- verspreiding van de herinneringskaart voor patiënten;
- checklist voor apothekers;
- opname van de afsprakentabel in de herinneringskaart voor patiënten;
- de optie van een pictogram/symbool bij de waarschuwingenformulering in het kader en opname ervan in de visuele herinnering op de buitenverpakking om patiënten te waarschuwen voor de schade voor een ongeboren baby en de noodzaak van effectieve anticonceptie bij het gebruik van het geneesmiddel.

Het PRAC was van oordeel dat gezien de oncologische indicaties van oraal tretinoïne en oraal bexaroteen verdere risicobeperkende maatregelen voor deze middelen met betrekking tot teratogene effecten, zoals aanscherping van de productinformatie en aanvullende risicobeperkende maatregelen, geen toegevoegde waarde opleveren gezien de specialistische behandeling, de risicopopulatie en de aard van de ziekte.

Het PRAC merkte op dat de systemische blootstelling verwaarloosbaar is na topisch gebruik van retinoïden en dat dit niet klinisch significant lijkt te worden beïnvloed door de ernst of de mate van huidziekte. Ook ontbreken er onderzoeken naar de effecten van zwangerschap bij de mens op de systemische absorptie van topische retinoïden. Men was het er echter over eens dat andere factoren kunnen bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling en het risico daarom niet kan worden uitgesloten.

Gezien het feit dat mensen de meest gevoelige soort zijn met betrekking tot toxiciteit van retinoïden en rekening houdend met de beperkingen van de beschikbare gegevens met betrekking tot het inzicht in de systemische absorptie en ook de mogelijke risico's, is het PRAC van oordeel dat een zeer omzichtige benadering passend is. De indicaties voor de topische retinoïden zijn niet levensbedreigend en er is geen absolute klinische noodzaak voor de behandeling tijdens de zwangerschap en zwangerschap moet worden uitgesloten alvorens het middel kan worden voorgeschreven. Het PRAC komt hierdoor tot de conclusie dat de baten-risicoverhouding van topische retinoïden bij zwangerschap niet gunstig is en adviseert

daarom het gebruik van topische retinoïden te contra-indiceren tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger willen worden.

Het PRAC erkent dat de beschikbare gegevens met betrekking tot orale retinoïden en het optreden van neuropsychiatrische stoornissen belangrijke beperkingen hebben die de vaststelling van een duidelijk causaal verband uitsluiten. Desalniettemin is het PRAC van oordeel dat de gegevens van patiënten uit een reeks casestudy's, spontane casusverslagen en ervaringen van individuele patiënten zeer belangrijk worden geacht. Hoewel het onderliggende risico van psychiatrische stoornissen in de patiëntenpopulaties significant kan zijn, is het raadzaam dat patiënten die orale retinoïden gebruiken worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op psychiatrische reacties en de klachten en symptomen waarop zij moeten letten. Het PRAC is het er daarom over eens dat alle orale retinoïden een waarschuwing moeten bevatten over het mogelijke risico op neuropsychiatrische stoornissen, in overeenstemming met enkele grondbeginselen. De gegevens ondersteunen dat voor isotretinoïne en alitretinoïne de informatie in rubriek 4.4 en 4.8 van de SPC in overeenstemming dient te zijn met de overeengekomen uitkomst van de verwijzing krachtens artikel 30 in 2003 voor isotretinoïne.

Het PRAC nam verder nota van de uiterst beperkte gegevens met betrekking tot neuropsychiatrische reacties na topische toediening van retinoïden. Gezien dit feit en de verwaarloosbare systemische blootstelling na topische toediening worden verdere risicobeperkende activiteiten niet noodzakelijk geacht.

Over het geheel genomen concludeert het PRAC dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die retinoïden bevatten gunstig blijft, maar dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de orale en topische retinoïden dient (dienen) te worden gewijzigd om ervoor te zorgen dat de risico's verbonden aan de teratogene bijwerkingen en neuropsychiatrische stoornissen waar nodig accuraat en consistent worden aangepakt.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor retinoïde-bevattende geneesmiddelen in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft het geheel van de overgelegde gegevens, waaronder antwoorden van de houders van de handelsvergunningen met betrekking tot de consistentie en effectiviteit van bestaande standaard en aanvullende risicobeperkende maatregelen voor orale en topische retinoïde-bevattende geneesmiddelen in verband met teratogene effecten en neuropsychiatrische stoornissen, in aanmerking genomen. Daarnaast heeft het PRAC de standpunten van patiënten en professionele zorgverleners met betrekking tot hun inzicht in en bewustzijn van het teratogene risico verbonden aan het gebruik van retinoïde-bevattende geneesmiddelen in aanmerking genomen.
- Met betrekking tot het teratogene risico bevestigde het PRAC dat alle orale retinoïden (acitretine, alitretinoïne, bexaroteen, isotretinoïne en tretinoïne) zeer teratogeen zijn en daarom gecontra-indiceerd moeten blijven tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen, tenzij zij effectieve anticonceptie gebruiken. Gezien de indicaties en patiëntenpopulaties die acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne gebruiken, werd geoordeeld dat elk gebruik van deze orale retinoïden bij vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moet plaatsvinden in overeenstemming met de voorwaarden van een zwangerschapspreventieprogramma (PPP). Voor tretinoïne en bexaroteen werd geoordeeld dat in het licht van de oncologische indicaties, de specialistische behandeling in een

ziekenhuisomgeving en de risicopopulatie de bestaande risicobeperking passend en proportioneel was.

- Het PRAC concludeerde ook dat het nodig was de maatregelen in het PPP, waaronder bijbehorend voorlichtingsmateriaal voor de orale retinoïden acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne, verder te harmoniseren en te stroomlijnen om te waarborgen dat deze de gesprekken tussen patiënten en professionele zorgverleners over de risico's en de bijbehorende risicobeperkende maatregelen optimaal kunnen ondersteunen.
- Het PRAC oordeelde verder dat voor de orale retinoïden acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne een onderzoek naar geneesmiddelengebruik met een complementaire enquête moet worden uitgevoerd om de effectiviteit van de voorgestelde bijgewerkte risicobeperkende maatregelen te beoordelen.
- Een informatieve brief (DHCP) werd ook passend geacht voor alle orale en topische retinoïden.
- Met betrekking tot het teratogene risico van topische retinoïden (adapaleen, alitretinoïne, isotretinoïne, tretinoïne en tazaroteen) concludeerde het PRAC dat uit de beschikbare gegevens blijkt dat na topisch gebruik de systemische blootstelling naar verwachting verwaarloosbaar is en waarschijnlijk niet zal resulteren in schadelijke gevolgen voor de foetus. Aangezien mensen de meest gevoelige soort voor embryopathie door retinoïden zijn en dat verscheidene andere factoren kunnen bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling, zoals overmatig gebruik en een beschadigde huidbarrière, was het PRAC het er echter over eens dat het teratogene risico niet volledig kan worden uitgesloten. Het PRAC adviseerde daarom het gebruik van topische retinoïden te contra-indiceren tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger willen worden, gezien de niet-levensbedreigende aard van de indicaties.
- Met betrekking tot neuropsychiatrische stoornissen nam het PRAC nota van de beperkingen van de beschikbare gegevens en was het van oordeel dat er met de orale retinoïden geen duidelijk causaal verband kon worden vastgesteld. Rekening houdend met de beoogde patiëntenpopulatie erkende het PRAC echter het mogelijke onderliggende risico van psychiatrische stoornissen en adviseerde het daarom enkele veranderingen in de productinformatie aan te brengen, zoals waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen, zodat het huidige beschikbare bewijs passend wordt weergegeven.
- Bovendien nam het PRAC nota van de uiterst beperkte gegevens met betrekking tot neuropsychiatrische reacties na topische toediening van retinoïden. Gezien dit feit en de verwaarloosbare systemische blootstelling na topisch gebruik, was het PRAC van oordeel dat verdere risicobeperkende activiteiten niet noodzakelijk worden geacht.

In het licht van het bovenstaande is het PRAC van oordeel dat de baten-risicoverhouding van retinoïde-bevattende geneesmiddelen gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en het risicobeheerplan, de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen en de daarmee verband houdende communicatie worden aangebracht.

Het PRAC adviseert dan ook wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van retinoïde-bevattende geneesmiddelen.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor diens aanbeveling.

Het CHMP verklaarde dat het communicatieplan moet worden aangevuld met de formulering 'professionele zorgverleners die betrokken kunnen zijn bij de behandeling van patiënten die met retinoïden worden behandeld'.

Algemene conclusie

Het CHMP is daarom van oordeel dat de baten-risicoverhouding van retinoïde-bevattende geneesmiddelen gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en het risicobeheerplan, de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen en de daarmee verband houdende communicatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt daarom de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor retinoïde-bevattende geneesmiddelen aan.