

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

W dniu 7. lipca 2016 r. Zjednoczone Królestwo wszczęło procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwróciło się do komitetu PRAC o dokonanie przeglądu rutynowych środków zminimalizowania ryzyka obowiązujących dla retinoidów stosowanych doustnie i miejscowo, aby zagwarantować dokładne i konsekwentne omówienie dostępnych danych i informacji na temat zagrożeń związanych z niepożądanymi działaniami teratogennymi i zaburzeniami neuropsychiatrycznymi w drukach informacyjnych, w stosownych przypadkach i gdy jest to uzasadnione przez dane. Ponadto zwrócono się do komitetu PRAC o dokonanie przeglądu wszelkich dodatkowych środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka, aby zapewnić, że są one optymalne z punktu widzenia udzielania informacji i skutecznej realizacji zarządzania ryzykiem podlegającego odpowiedniemu monitorowaniu. Do komitetu PRAC zwrócono się o dokonanie oceny wpływu wyżej wymienionych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających retinoidy i wydanie zalecenia stwierdzającego, czy pozwolenia na dopuszczenie tych produktów do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Aby rozwiać wątpliwości związane z omawianymi kwestiami, po dokonaniu przeglądu wszystkich dostępnych danych w dniu 8. lutego 2018 r. komitet PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CHMP, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej komitetu PRAC**

Komitet PRAC przeprowadził analizę wszystkich dostępnych danych z badań nieklinicznych, danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, pochodzących z opublikowanej literatury i spontanicznych zgłoszeń w sprawie zagrożeń związanych z niepożądanymi działaniami teratogennymi i zaburzeniami neuropsychiatrycznymi wywoływanymi przez retinoidy stosowane doustnie i miejscowo. W zaleceniu dodatkowo uwzględniono opinie pacjentów i personelu medycznego dotyczące przekazywania informacji, świadomości i wiedzy na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem retinoidów w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, a także ich opinie dotyczące możliwości lepszego informowania o zagrożeniach.

Analiza danych potwierdziła występowanie znanych wcześniej zagrożeń związanych z teratogennym działaniem doustnie podawanych retinoidów u kobiet w ciąży. Dane świadczą o tym, że ryzyko powikłań w ciąży jest w znacznie większym stopniu związane z retinoidami stosowanymi doustnie niż miejscowo. Dane dotyczące szkodliwego wpływu doustnie podawanych retinoidów na rozrodczość u zwierząt wskazują na typowy wzorzec embriopatii retinoidowej. Dane dotyczące występowania wad wrodzonych u ludzi po narażeniu na działanie doustnie podawanych retinoidów wskazują na znaczne ryzyko embriopatii retinoidowej (do 30% narażonych płodów); wiadomo ponadto, że u około jednej trzeciej ciężarnych pacjentek, narażonych w okresie ciąży na działanie doustnie podawanych retinoidów, wystąpi samoistne poronienie. W UE ciąża stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do doustnego stosowania wszystkich retinoidów.

Komitet PRAC zwrócił uwagę, że pomimo wprowadzenia środków zapobiegania ciąży, w tym programów zapobiegania ciąży (PPP, ang. pregnancy prevention programme), w UE nadal zgłaszane są przypadki zajścia w ciążę podczas leczenia doustnie podawanymi retinoidami.

W przypadku tych produktów przestrzeganie zasad określonych w programach zapobiegania ciąży ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka; w związku z tym poddano analizie adekwatność środków zapobiegania ciąży, w tym programów zapobiegania ciąży, w odniesieniu do doustnie podawanych retinoidów – acytretyny, alitretynoiny i izotretynoiny – w celu zapewnienia, aby dostępne materiały skutecznie zachęcały do stosowania środków antykoncepcyjnych, regularnego wykonywania testów ciążowych i przyjęcia przez pacjentów, lekarzy

i farmaceutów współodpowiedzialności w przestrzeganiu zaleceń; informacje te należy konsekwentnie i skutecznie przekazywać w odniesieniu do wszystkich produktów. Ponadto, w wyniku procedury wyjaśniającej, na podmioty odpowiedzialne nałożono obowiązek przeprowadzenia szczegółowych badań mających na celu zmierzenie skuteczności uzgodnionych zmian wprowadzonych w programach zapobiegania ciąży.

W związku z tym PRAC zalecił wprowadzenie poprawek w drukach informacyjnych, w tym zharmonizowanie ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania doustnie podawanych retinoidów – acytretyny, alitretynoiny i izotretynoiny – tak, aby odzwierciedlały ryzyko działania teratogennego związane z ich stosowaniem, a także w celu informowania personelu medycznego za pośrednictwem bezpośredniego komunikatu adresowanego do personelu medycznego. Dodatkowo komitet PRAC zalecił wprowadzenie zmian w materiałach edukacyjnych dotyczących doustnie podawanych retinoidów (acytretyna, alitretynoina i izotretynoina), aby zapewnić poinformowanie personelu medycznego i pacjentów o zagrożeniach związanych ze stosowaniem tych produktów u kobiet ciężarnych i w wieku rozrodczym oraz o niezbędnych środkach zminimalizowania ryzyka. Do środków tych należą: karta przypominająca dla pacjenta, lista kontrolna (formularz) potwierdzenia dla lekarza oraz lista kontrolna dla farmaceuty, zapewniające zapoznanie się przez lekarzy przepisujących lek i pacjentów z zagrożeniami oraz ich świadomość w tym zakresie. Komitet PRAC zalecił także rozpowszechnianie materiałów edukacyjnych kanałami elektronicznymi, takimi jak kody QR, a także strony internetowe, aby lepiej wykorzystywać obecną technologię, mając na uwadze grupę młodych pacjentów korzystających z tych produktów.

Komitet PRAC uznał za konieczne rozważenie wprowadzenia w programach zapobiegania ciąży poniższych elementów i ich uzgodnienie na poziomie narodowym, w celu uwzględnienia różnic w systemach opieki zdrowotnej w UE; obejmują one:

- wdrożenie zasady siedmiodniowego okresu ważności recepty, aby uniknąć wpływu na obowiązujące przepisy krajowe w państwach, w których zasada ta już obowiązuje;
- podpis pacjenta na liście kontrolnej (formularzu) potwierdzenia dla lekarza;
- rozpowszechnianie karty przypominającej dla pacjenta;
- listę kontrolną dla farmaceuty;
- zamieszczenie harmonogramu wizyt lekarskich w karcie przypominającej dla pacjenta;
- możliwość zamieszczenia piktogramu (symbolu graficznego) obok ramki z ostrzeżeniem i jego uwzględnienie w wizualnym przypomnieniu na opakowaniu zewnętrznym, w celu ostrzeżenia pacjentów o szkodliwym działaniu produktów na płód i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas przyjmowania danego produktu leczniczego.

Komitet PRAC stwierdził, że z uwagi na wskazania onkologiczne doustnie podawanych tretynoiny i beksarotenu, dalsze środki zminimalizowania ryzyka związanego ze stosowaniem tych produktów, w tym działania teratogennego, takie jak wzmocnienie przekazu zawartego w drukach informacyjnych i wprowadzenie dodatkowych środków zminimalizowania ryzyka, nie zapewnią wartości dodanej ze względu na specjalistyczne leczenie, grupę ryzyka i charakterystykę choroby.

Komitet PRAC zwrócił uwagę, że ogólnoustrojowe narażenie po miejscowym zastosowaniu retinoidów jest nieznaczna i wydaje się, że stopień nasilenia lub zakres choroby skóry nie wpływają na nią w stopniu istotnym klinicznie. Brakuje także badań nad wpływem ciąży u ludzi na ogólnoustrojowe wchłanianie miejscowo podawanych retinoidów. Osiągnięto jednak zgodę co do faktu, że kilka innych czynników może przyczynić się do zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia i w związku z tym nie można wykluczyć zagrożenia.

Mając na uwadze, że ludzie są gatunkiem najbardziej wrażliwym na toksyczne działanie retinoidów, a także uwzględniając ograniczenia związane z dostępnością danych dotyczących wiedzy na temat wchłaniania ogólnoustrojowego i możliwych zagrożeń, komitet PRAC uznał za właściwe przyjęcie bardzo ostrożnego podejścia. Wskazania do miejscowego podawania retinoidów nie stanowią zagrożenia życia, a więc nie ma bezwzględnej potrzeby klinicznej leczenia w okresie ciąży, a przed przepisaniem produktu należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Tym samym komitet PRAC uznał, że w odniesieniu do miejscowego stosowania retinoidów w okresie ciąży stosunek korzyści do ryzyka nie jest korzystny i w związku z tym zalecił, by miejscowe stosowanie retinoidów było przeciwwskazane w okresie ciąży i u kobiet planujących ciążę.

Komitet PRAC stwierdził, że dostępne dane dotyczące doustnie podawanych retinoidów i występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych zawierają wiele istotnych ograniczeń, które uniemożliwiają ustalenie wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego. Niemniej jednak komitet PRAC uznał za bardzo ważne pochodzące od pacjentów dane przedstawione w seriach przypadków, spontaniczne doniesienia o przypadkach oraz doświadczenia indywidualnych pacjentów. Mimo że podstawowe ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych w grupach pacjentów może być znaczące, zaleca się ostrzeganie pacjentów przyjmujących doustnie retinoidy, o możliwym ryzyku reakcji psychicznych oraz o przedmiotowych i podmiotowych objawach, na które należy zwrócić uwagę. W związku z tym komitet PRAC zgodził się z opinią, że do wszystkich doustnie podawanych retinoidów należy dołączyć ostrzeżenie o możliwym ryzyku zaburzeń neuropsychiatrycznych, zgodnie z niektórymi kluczowymi zasadami. Dane potwierdzają, że w przypadku izotretynoiny i alitretynoiny informacje zawarte w punktach 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego powinny być zgodne z uzgodnionym wynikiem procedury wyjaśniającej z 2003 r. dotyczącej izotretynoiny, wszczętej na podstawie art. 30.

Komitet PRAC zwrócił następnie uwagę na wyjątkowo ograniczone dane, odnoszące się do reakcji neuropsychiatrycznych występujących po miejscowym zastosowaniu retinoidów. Biorąc pod uwagę powyższe fakty oraz nieznaczne ogólnoustrojowe narażenie po miejscowym zastosowaniu retinoidów, dalsze działania mające na celu minimalizację ryzyka uznano za niepotrzebne.

Komitet PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka, związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających retinoidy, pozostaje ogólnie korzystny, konieczna jest jednak zmiana pozwoleń na dopuszczenie do obrotu retinoidów, podawanych zarówno doustnie, jak i miejscowo w celu zapewnienia, aby zagrożenia związane z niepożądanymi działaniami teratogennymi i zaburzeniami neuropsychiatrycznymi były dokładnie i konsekwentnie omówione, stosownie do okoliczności.

### **Podstawy zalecenia komitetu PRAC**

Zważywszy, że:

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozważył procedurę wszczętą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających retinoidy;
- Komitet PRAC wziął pod uwagę całość przedłożonych danych, w tym odpowiedzi udzielone przez podmioty odpowiedzialne, dotyczące spójności i skuteczności obowiązujących rutynowych i dodatkowych środków zminimalizowania ryzyka stosowania doustnie i miejscowo podawanych produktów leczniczych zawierających retinoidy, w odniesieniu do działania teratogennego i zaburzeń neuropsychiatrycznych. Ponadto komitet PRAC uwzględnił opinie pacjentów i

personelu medycznego dotyczące ich wiedzy na temat ryzyka teratogennego działania związanego ze stosowaniem leków zawierających retinoidy oraz świadomości w tym zakresie;

- w odniesieniu do ryzyka działania teratogennego komitet PRAC potwierdził, że wszystkie doustnie podawane retinoidy (acytretyna, alitretynoina, beksaroten, izotretynoina i tretynoina) są w wysokim stopniu teratogenne i w związku z tym ich stosowanie musi być nadal przeciwwskazane w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one skuteczną metodę antykoncepcji. Biorąc pod uwagę wskazania i grupy pacjentów stosujących acytretynę, alitretynoinę i izotretynoinę, uznano, że każdy przypadek stosowania tych doustnych retinoidów u pacjentek, które mogą być w ciąży, musi spełniać warunki określone w programie zapobiegania ciąży. W odniesieniu do tretynoiny i beksarotenu uznano, że w świetle wskazań onkologicznych, specjalistycznego leczenia w warunkach szpitalnych i grup ryzyka, obowiązujące zasady minimalizacji ryzyka są odpowiednie i proporcjonalne;
- komitet PRAC stwierdził także, że potrzebna jest dalsza harmonizacja i usprawnienie środków ujętych w programie zapobiegania ciąży, w tym powiązanych materiałów edukacyjnych dotyczących doustnie podawanych retinoidów – acytretyny, alitretynoiny i izotretynoiny – aby zapewnić ich optymalne dostosowanie do wspierania dyskusji pacjentów z personelem medycznym na temat zagrożeń i powiązanych środków minimalizacji ryzyka;
- komitet PRAC dodatkowo rozważał, że należy przeprowadzić badanie nad wykorzystaniem leku, obejmujące doustnie podawane retinoidy (acytretyna, alitretynoina i izotretynoina) wraz z ankietą uzupełniającą, aby ocenić skuteczność proponowanych uaktualnionych środków minimalizacji ryzyka;
- uznano także za odpowiedni bezpośredni komunikat adresowany do personelu medycznego, dotyczący wszystkich retinoidów stosowanych doustnie i miejscowo;
- w odniesieniu do ryzyka teratogennego działania miejscowo podawanych retinoidów (adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tretynoina i tazaroten) komitet PRAC stwierdził, że dostępne dane wskazują, iż po zastosowaniu miejscowym przewidywane narażenie ogólnoustrojowe jest nieznaczne i ryzyko powikłań dla płodu jest mało prawdopodobne. Mając jednak na uwadze, że ludzie są gatunkiem najbardziej narażonym na embriopatię retinoidową oraz że kilka innych czynników, takich jak nadmierne używanie oraz uszkodzenie bariery skórnej, może przyczynić się do zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia, komitet PRAC zgodził się z opinią, że nie można całkowicie wykluczyć ryzyka działania teratogennego. W związku z tym komitet PRAC zalecił, biorąc pod uwagę niezagrażający życiu rodzaj wskazań, aby miejscowe stosowanie retinoidów było przeciwwskazane w okresie ciąży i u kobiet planujących zajście w ciążę;
- w odniesieniu do zaburzeń neuropsychiatrycznych komitet PRAC zwrócił uwagę na ograniczenia w dostępnych danych i uznał, że w przypadku doustnie podawanych retinoidów nie można ustalić wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego. Biorąc jednak pod uwagę docelową grupę pacjentów, komitet PRAC dostrzegł ukryte ryzyko związane z możliwością wystąpienia zaburzeń psychicznych i z tego względu zalecił wprowadzenie pewnych zmian w drukach informacyjnych, takich jak ostrzeżenia i środki ostrożności, tak aby w sposób właściwy odzwierciedlały aktualny poziom dostępnych dowodów;
- komitet PRAC zwrócił ponadto uwagę na wyjątkowo ograniczone dane dotyczące reakcji neuropsychiatrycznych po miejscowym zastosowaniu retinoidów. Uwzględniając powyższe argumenty oraz nieznaczne narażenie ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu retinoidów, komitet PRAC uznał za zbędne dalsze działania mające na celu minimalizację ryzyka.

W świetle powyższych faktów komitet PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających retinoidy, pozostaje korzystny pod warunkiem

wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i planie zarządzania ryzykiem, a także w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i powiązanej komunikacji.

W rezultacie komitet PRAC zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających retinoidy.

### **Opinia CHMP**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia komitetu PRAC, CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.

CHMP wyjaśnił, że plan komunikacji należy zmienić przez zamieszczenie w nim wyrażenia „personel medyczny, który może być zaangażowany w leczenie pacjentów retinoidami”.

### ***Wnioski ogólne***

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka, związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających retinoidy, pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i planie zarządzania ryzykiem, a także w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i powiązanej komunikacji.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających retinoidy.