

Anexa II

Concluzii științifice

Concluzii științifice

La 7 iulie 2016, Marea Britanie a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să reevalueze măsurile uzuale de minimizare a riscurilor instituite pentru retinoizii cu administrare orală și topică, pentru a se asigura că datele disponibile și riscurile de efecte adverse teratogene și de tulburări neuropsihice sunt redată în mod corect și consecvent în informațiile referitoare la medicamente, după caz și dacă datele justifică acest lucru. În plus, s-a solicitat ca PRAC să evalueze eventualele măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor, pentru a se asigura de caracterul lor optim din punctul de vedere al transmiterii informațiilor și al instituirii unui management al riscurilor eficace și monitorizat corespunzător. S-a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare menționate asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin retinoizi și să emită o recomandare prin care să indice dacă medicamentele trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

După evaluarea tuturor datelor disponibile privind motivele de îngrijorare discutate, PRAC a adoptat o recomandare la 8 februarie 2018, care a fost ulterior analizată de CHMP, în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

PRAC a evaluat toate datele disponibile obținute din studii preclinice, datele de farmacovigilență, literatura de specialitate publicată și raportările spontane privind riscurile de efecte adverse teratogene și de tulburări neuropsihice asociate cu retinoizii cu administrare orală și topică. În plus, în recomandare s-a ținut cont de opiniile pacientelor și ale profesioniștilor în domeniul sănătății privind comunicarea, conștientizarea și înțelegerea riscurilor asociate retinoizilor pe durata sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, precum și de opiniile lor privind opțiunile de îmbunătățire a comunicării în privința riscurilor.

Evaluarea confirmă riscurile teratogene deja cunoscute asociate cu utilizarea retinoizilor cu administrare orală la femeile gravide. Din date reiese că riscul de rezultate adverse ale sarcinii este asociat în mai mare măsură cu retinoizii cu administrare orală decât cu cei cu utilizare topică. Datele privind toxicitatea pentru reproducere la animale în cazul retinoizilor cu administrare orală demonstrează un model tipic de embriopatie retinoidă. Datele la om privind malformațiile congenitale după expunerea la retinoizii cu administrare orală demonstrează un risc semnificativ de embriopatie retinoidă (de până la 30 % din feteșii expuși); în plus, este cunoscut faptul că aproximativ o treime din pacientele gravide expuse la retinoizi cu administrare orală au avorturi spontane. Sarcina este o contraindicație absolută pentru toți retinoizii cu administrare orală în UE.

PRAC a remarcat că, în pofida introducerii unor măsuri de prevenire a sarcinii, inclusiv a unor programe de prevenire a sarcinii (PPS), în UE continuă să fie raportate cazuri de sarcină în timpul tratamentului cu retinoizi cu administrare orală.

Pentru ca aceste medicamente să aibă un raport beneficiu-risc pozitiv, este esențial ca programele de prevenire a sarcinii să fie respectate; prin urmare, a fost reevaluat gradul de adecvare al măsurilor de prevenire a sarcinii, inclusiv al PPS, în cazul retinoizilor cu administrare orală acitretin, alitretinoin și izotretinoin, astfel încât să existe siguranța că materialele disponibile încurajează efectiv utilizarea măsurilor contraceptive, efectuarea regulată a testelor de sarcină și responsabilizarea comună a pacientelor, a medicilor și a farmaciștilor în privința respectării recomandărilor, și că aceste informații sunt comunicate în mod consecvent și eficace pentru toate medicamentele. În plus, în urma procedurii de reevaluare, deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață li s-a impus să realizeze studii specifice pentru a măsura eficacitatea modificărilor convenite pentru PPS.

În acest sens, PRAC a recomandat modificarea informațiilor referitoare la medicamente, inclusiv armonizarea atenționărilor și a precauțiilor de utilizare pentru retinoizii cu administrare orală acitretin, alitretinoin și izotretinoin pentru a reflecta riscul teratogen asociat cu utilizarea lor, și informarea

profesioniștilor în domeniul sănătății printr-o comunicare directă. În plus, PRAC a recomandat modificări în cadrul materialelor educaționale pentru retinoizii cu administrare orală (acitretin, alitretinoin și izotretinoin), care să asigure informarea profesioniștilor în domeniul sănătății și a pacienților cu privire la riscurile asociate cu retinoizii cu administrare orală (acitretin, alitretinoin și izotretinoin) la femeile gravide sau aflate la vârsta fertilă și cu privire la măsurile necesare pentru minimizarea riscului. Materialele respective cuprind un card de reamintire pentru pacienți, o listă de verificare/un formular de confirmare a înțelegerii riscurilor pentru medici și o listă de verificare pentru farmaciști, menite să asigure înțelegerea și conștientizarea riscurilor de către medicii prescriptori și de către pacienți. De asemenea, PRAC a recomandat ca materialele educaționale să fie distribuite pe canale electronice, de exemplu prin coduri QR și site-uri web, pentru a valorifica mai bine tehnologia existentă, având în vedere vârsta tânără a populației de pacienți care utilizează aceste medicamente.

PRAC a recunoscut necesitatea ca aplicarea următoarelor elemente ale PPS să fie analizată și convenită la nivel național, ca urmare a diferențelor dintre sistemele de sănătate din UE:

- aplicarea regulii privind valabilitatea prescripției timp de 7 zile, pentru a nu afecta țările în care legislația existentă prevede o valabilitate de 7 zile;
- semnarea de către pacienți a listei de verificare/a formularului de confirmare a înțelegerii riscurilor existent la medic;
- diseminarea cardurilor de reamintire pentru pacienți;
- lista de verificare pentru farmaciști;
- includerea unui tabel cu programări în cardul de reamintire pentru pacienți;
- opțiunea ca textul din caseta de atenționare să fie însoțit de o pictogramă/un simbol care să fie inclus și în atenționarea vizuală de pe ambalajul exterior, pentru a atenționa pacienții cu privire la efectele nocive asupra fătului și la necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente atunci când se utilizează medicamentul.

PRAC a considerat că, date fiind indicațiile oncologice pentru substanțele tretinoin și bexaroten cu administrare orală, instituirea mai multor măsuri de minimizare a riscului de efecte teratogene pentru aceste medicamente, cum ar fi formularea mai fermă a informațiilor referitoare la medicament, și a unor măsuri suplimentare de minimizare a riscului nu ar oferi o valoare adăugată, având în vedere gestionarea tratamentului de către specialiști, populația expusă riscului și natura bolii.

PRAC a luat notă de faptul că expunerea sistemică în urma aplicării topice a retinoizilor este neglijabilă și nu pare să depindă într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic de severitatea sau extinderea bolii de piele. De asemenea, nu există studii care să analizeze efectele sarcinii umane asupra absorbției sistemice a retinoizilor cu utilizare topică. În schimb, a existat consens cu privire la faptul că diverși alți factori pot să contribuie la creșterea expunerii sistemice și, prin urmare, riscul nu poate fi exclus.

Dat fiind că omul este specia cea mai sensibilă la toxicitatea retinoizilor și având în vedere că datele disponibile sunt prea limitate pentru a permite înțelegerea absorbției sistemice și a riscurilor posibile, PRAC consideră că se impune o abordare foarte precaută. Retinoizii cu utilizare topică sunt folosiți în indicații care nu pun în pericol viața și nu există o necesitate clinică absolută pentru tratament în timpul sarcinii, iar înainte de prescriere trebuie să se excludă sarcina. Prin urmare, PRAC concluzionează că raportul beneficiu-risc pentru retinoizii cu utilizare topică în timpul sarcinii nu este favorabil și, în consecință, recomandă ca retinoizii să fie contraindicați în timpul sarcinii și la femeile care intenționează să rămână gravide.

PRAC admite că datele disponibile în legătură cu retinoizii cu administrare orală și cu incidența tulburărilor neuropsihice prezintă o serie de limitări importante, care împiedică stabilirea unei asocieri cauzale clare. Cu toate acestea, PRAC consideră ca fiind foarte importante datele despre pacienți

prezentate în seria de cazuri, în rapoartele spontane de caz și în experiențele pacienților individuali. Cu toate că riscul subiacent de tulburări psihice în cadrul populațiilor de pacienți poate fi semnificativ, se recomandă ca pacienții care iau retinoizi cu administrare orală să fie avertizați despre riscul potențial de reacții psihiatrice și despre semnele și simptomele la care trebuie să fie atenți. Prin urmare, PRAC este de acord că toți retinoizii cu administrare orală trebuie să conțină o atenționare despre riscul potențial de tulburări neuropsihice, în conformitate cu câteva principii esențiale. Datele existente susțin faptul că informațiile de la punctele 4.4 și 4.8 din RCP-ul pentru izotretinoin și alitretinoin trebuie să fie în concordanță cu rezultatul convenit al sesizării declanșate în 2003, în temeiul articolului 30, pentru izotretinoin.

PRAC a remarcat și faptul că datele referitoare la reacțiile neuropsihice ulterioare administrării topice a retinoizilor sunt foarte limitate. Din acest motiv și datorită expunerii sistemice neglijabile ca urmare a utilizării topice, nu se consideră necesare alte activități pentru minimizarea riscului.

Per ansamblu, PRAC concluzionează că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin retinoizi rămâne favorabil, dar că autorizația/autorizațiile de punere pe piață trebuie modificată/modificate atât pentru retinoizii cu administrare orală, cât și pentru cei cu utilizare topică, astfel încât să se asigure o abordare corectă și consecventă a riscurilor de efecte adverse teratogene și de tulburări neuropsihice, după caz.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât:

- Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin retinoizi.
- PRAC a analizat ansamblul datelor prezentate, inclusiv răspunsurile de la deținătorii autorizațiilor de punere pe piață cu privire la consecvența și eficacitatea, în raport cu efectele teratogene și cu tulburările neuropsihice, ale măsurilor uzuale și suplimentare de minimizare a riscurilor instituite pentru medicamentele care conțin retinoizi cu administrare orală și cu utilizare topică. În plus, PRAC a avut în vedere opiniile pacienților și ale profesioniștilor în domeniul sănătății cu privire la modul în care aceștia înțeleg și conștientizează riscul teratogen asociat cu utilizarea medicamentelor care conțin retinoizi.
- În ceea ce privește riscul teratogen, PRAC a confirmat că toți retinoizii cu administrare orală (acitretin, alitretinoin, bexaroten, izotretinoin și tretinoin) sunt foarte teratogeni și, prin urmare, trebuie să fie în continuare contraindicați în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care acestea utilizează măsuri contraceptive eficiente. Având în vedere indicațiile și populațiile de pacienți care utilizează acitretin, alitretinoin și izotretinoin, s-a considerat că utilizarea acestor retinoizi cu administrare orală de către pacienți expuși riscului de a rămâne gravide trebuie să se facă în concordanță cu condițiile unui program de prevenire a sarcinii (PPS). Pentru tretinoin și bexaroten s-a considerat că măsurile existente de minimizare a riscurilor sunt adecvate și proporționale, având în vedere indicațiile oncologice, gestionarea tratamentului de către specialiști în cadru spitalicesc și populația expusă riscului.
- De asemenea, PRAC a concluzionat că pentru retinoizii cu administrare orală acitretin, alitretinoin și izotretinoin este necesară o mai mare armonizare și optimizare a măsurilor din PPS, inclusiv a materialelor educaționale asociate, astfel încât acestea să fie un sprijin optim pentru discuțiile dintre pacienți și profesioniștii în domeniul sănătății cu privire la riscuri și la măsurile de minimizare aferente.
- În plus, PRAC a considerat că, pentru retinoizii cu administrare orală acitretin, alitretinoin și izotretinoin, trebuie realizate un studiu privind utilizarea medicamentelor și o anchetă

complementară, care să evalueze eficacitatea măsurilor actualizate de minimizare a riscurilor propuse.

- De asemenea, s-a considerat adecvat să se transmită o comunicare directă către profesioniștii în domeniul sănătății (DHPC) pentru toți retinoizii cu administrare orală și topică.
- În ceea ce privește riscul teratogen al retinoizilor cu utilizare topică (adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tretinoin și tazaroten), PRAC a concluzionat că, în conformitate cu datele disponibile, expunerea sistemică după aplicarea topică este neglijabilă, fiind puțin probabil să ducă la rezultate adverse în cazul fătului. Cu toate acestea, având în vedere că omul este specia cea mai sensibilă la embriopatia retinoidă și că diverși alți factori, cum ar fi utilizarea excesivă și deteriorarea barierei cutanate, pot să contribuie la creșterea expunerii sistemice, PRAC a fost de acord că riscul teratogen nu poate fi exclus în totalitate. Prin urmare, având în vedere că sunt folosiți în indicații care nu pun în pericol viața, PRAC a recomandat ca utilizarea retinoizilor cu aplicare topică să fie contraindicată în timpul sarcinii și la femeile care intenționează să rămână gravide.
- În ceea ce privește tulburările neuropsihice, PRAC a remarcat că datele disponibile sunt limitate și a considerat că nu poate fi stabilită o relație cauzală clară cu retinoizii cu administrare orală. Având însă în vedere populația de pacienți vizată, PRAC a recunoscut riscul subiacent posibil de tulburări psihice și, prin urmare, a recomandat câteva modificări ale informațiilor referitoare la medicament, de exemplu a atenționărilor și precauțiilor, în vederea reflectării corespunzătoare a nivelului actual al dovezilor disponibile.
- În plus, PRAC a remarcat că datele referitoare la reacțiile neuropsihice ulterioare administrării topice a retinoizilor sunt foarte limitate. Din acest motiv și datorită expunerii sistemice neglijabile ca urmare a utilizării topice, PRAC a considerat că nu sunt necesare alte activități pentru minimizarea riscului.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin retinoizi rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicamente și pentru planul de management al riscurilor, a condițiilor pentru autorizațiile de punere pe piață și a comunicării conexe.

În consecință, PRAC recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin retinoizi.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

CHMP a clarificat faptul că planul de comunicare trebuie modificat pentru a preciza „profesioniștii în domeniul sănătății care pot să fie implicați în gestionarea pacienților tratați cu retinoizi”.

Concluzie generală

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin retinoizi rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicamente și pentru planul de management al riscurilor, a condițiilor pentru autorizațiile de punere pe piață și a comunicării conexe.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin retinoizi.