

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλοπάθειας προκαλούμενης από ιφωσφαμίδη (ΙΙΕ) με το Ifosfamide EG, διάλυμα προς έγχυση, σε σύγκριση με την κόνι ιφωσφαμίδης για την παρασκευή διαλύματος (Holoخان) (Hillaire-Buys, 2019, Chambord, 2019)^{1,2}. Η αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας (ANSM) εξέφρασε τη γνώμη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν τον αποκλεισμό πιθανής παρόμοιας αύξησης με τα υπόλοιπα σκευάσματα διαλυμάτων (ήτοι διαλύματα και πυκνά διαλύματα για την παρασκευή διαλύματος).

Συνεπώς, βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, στις 28 Φεβρουαρίου 2020 η ANSM κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων που περιέχουν ιφωσφαμίδη και να εκδώσει σύσταση για το κατά πόσον οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Η PRAC εξέδωσε σύσταση στις 11 Μαρτίου 2021, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh, σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Το πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας περιορίζεται στα διαλύματα και πυκνά διαλύματα για την παρασκευή διαλύματος, αποκαλούμενα κοινώς στο εξής «διαλύματα».

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η ιφωσφαμίδη είναι κυτταροτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η ιφωσφαμίδη είναι προφάρμακο και μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη μουστάρδα της ιφωσφαμίδης στο ήπαρ με υδροξυλίωση του CYP450. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιφωσφαμίδη ενδείκνυνται ως μονοπαραγοντική θεραπεία ή συνδυάζονται με άλλους παράγοντες για τη θεραπεία ευρέως φάσματος κακοηθειών σε παιδιά και ενήλικες.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιφωσφαμίδη είναι εγκεκριμένα στην ΕΕ ως κόνις για ανασύσταση και ως διάλυμα ή πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Τα σκευάσματα διαλύματος είναι εγκεκριμένα μόνο στη Γερμανία (IFO-cell και IFO-cell N) και στη Γαλλία (Ifosfamide EG). Η εγκεφαλοπάθεια είναι μια ευρέως γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της ιφωσφαμίδης με συχνότητα αναφοράς στη βιβλιογραφία που κυμαίνεται από 10 έως 30%.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ σε σχέση με τον κίνδυνο εγκεφαλοπάθειας προκαλούμενης από ιφωσφαμίδη που ενέχουν τα προϊόντα τους, περιλαμβανομένων των πτυχών ποιότητας και τοξικολογίας, καθώς και τα διαθέσιμα δεδομένα από το σύστημα EudraVigilance, τη βιβλιογραφία και τις προηγούμενες μελέτες που διενεργήθηκαν στη Γαλλία για τη διερεύνηση του εν λόγω ζητήματος, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι ο αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλοπάθειας προκαλούμενης από την ιφωσφαμίδη των διαλυμάτων σε σύγκριση με αυτήν των σκευασμάτων κόνεως δεν μπορούσε ούτε να επιβεβαιωθεί ούτε να αποκλειστεί. Πράγματι, παρόλο που αρκετές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλοπάθειας προκαλούμενης από την ιφωσφαμίδη του σκευάσματος Ifosfamide EG σε σύγκριση με το σκεύασμα Holoخان, οι περιορισμοί στα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα ύπαρξης άλλων αιτιών για τα αποτελέσματα αυτά. Επιπλέον, από την επισκόπηση της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων δεν εντοπίστηκαν διαφορές που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τον αυξημένο κίνδυνο που υποδεικνύουν οι επιδημιολογικές μελέτες, ούτε τις συναφείς διαφορές μεταξύ των διαλυμάτων σε Γαλλία και Γερμανία. Βάσει της αβεβαιότητας των

¹ Chambord J, Henny F, Salleron J, et al. Ifosfamide-induced encephalopathy: Brand-name (Holoخان) vs generic formulation (Ifosfamide EG) J Clin Pharm Ther, 44 (2019), pp. 372-380

² Hillaire-Buys D, Mousset M, Allouchery M, et al. Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a paediatric population. Therapies, 2019 Oct 28

δεδομένων, η PRAC έκρινε ότι δεν μπορεί να διατυπώσει συγκεκριμένη συμβουλή προς τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με το εν λόγω θέμα.

Η PRAC επισήμανε ότι τα συνήθη μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν είναι συνεκτικά στις πληροφορίες των διάφορων συναφών προϊόντων. Λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με την τοξικότητα της συγκεκριμένης δραστικής ουσίας στο ΚΝΣ, η PRAC έκρινε ότι οι υφιστάμενες προειδοποιήσεις πρέπει να αναθεωρηθούν έτσι ώστε να αντανακλούν τα συμπτώματα που ενδέχεται να εμφανίσουν οι ασθενείς και ότι η τοξικότητα αυτή μπορεί να εκδηλώνεται εντός λίγων ωρών έως μερικών ημερών μετά τη χορήγηση. Επίσης, πρέπει να υπάρχει ενημέρωση ότι σε περίπτωση εμφάνισης τοξικότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η χορήγηση της ιφωσφαμίδης πρέπει να διακόπτεται και ότι, παρόλο που τα συμπτώματα ενδέχεται να επιμείνουν για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, στις περισσότερες περιπτώσεις η τοξικότητα υποχωρεί εντός 48 έως 72 ωρών από τη διακοπή της χορήγησης. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, η ανάρρωση ήταν ατελής, ενώ υπήρξαν ακόμη και αναφορές θανατηφόρων περιστατικών. Πρέπει να αναγράφεται ότι η τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη. Οι παράγοντες κινδύνου πρέπει επίσης να αναθεωρηθούν ώστε να περιλαμβάνουν μόνο αυτούς που έχουν επιβεβαιωθεί βάσει αρκετών ανεξάρτητων μελετών: υπολευκωματιναιμία, μειωμένη νεφρική λειτουργία, πτωχή γενική κατάσταση, πυελική νόσος και προηγούμενες ή συγχρηγούμενες νεφροτοξικές θεραπείες, περιλαμβανομένης της σισπλατίνης. Δεν υποβλήθηκαν αξιόπιστα στοιχεία για τη στήριξη της συσχέτισης με την απρεπιτάντη. Ωστόσο, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να γνωρίζουν ότι λόγω της πιθανότητας πρόσθετων επιδράσεων, τα φάρμακα που επιδρούν στο ΚΝΣ (όπως αντιεμετικά, κατασταλτικά, ναρκωτικά ή αντιισταμινικά) πρέπει να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή ή, εφόσον απαιτείται, να διακόπτονται σε περίπτωση εγκεφαλοπάθειας προκαλούμενης από ιφωσφαμίδη. Τέλος, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ενημερωθούν ότι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας προκαλούμενης από ιφωσφαμίδη, καθώς και ότι για τη θεραπεία και την προφύλαξη εγκεφαλοπαθειών προκαλούμενων από ιφωσφαμίδη μπορεί να χορηγείται κυανό του μεθυλενίου.

Η PRAC εξέτασε το κατά πόσον οι πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την παραγωγή δεδομένων που θα επιτρέψουν την αποσαφήνιση αυτού του ζητήματος. Βάσει όμως του συνολικού μεγέθους και της ετερογένειας του πληθυσμού που εκτίθεται στην ιφωσφαμίδη, περαιτέρω μελέτες θεωρείται απίθανο να παραγάγουν δεδομένα επαρκούς αξιοπιστίας για την οριστική απόρριψη ή επιβεβαίωση διαφοροποίησης στον κίνδυνο.

Επισημάνθηκε ωστόσο ότι στις μελέτες με το χειρίστο πιθανό σενάριο καταγράφηκαν αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών (τουλάχιστον 19 μήνες μετά την αποδέσμευση και μία ημέρα στο αραιωμένο διάλυμα). Ως εκ τούτου, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να διενεργήσει μελέτες σταθερότητας κατά τη χρήση και να υποβάλλει τα αποτελέσματά τους στις αντίστοιχες εθνικές αρμόδιες αρχές προς αξιολόγηση εντός του συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος. Οι επικαιροποιήσεις των πληροφοριών του προϊόντος πρέπει να προτείνονται σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών.

Η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων ιφωσφαμίδης παραμένει θετική υπό τον όρο ότι οι συμφωνηθείσες αλλαγές θα αποτυπωθούν στις πληροφορίες του προϊόντος και ότι οι ΚΑΚ θα διενεργήσουν μελέτες σταθερότητας κατά τη χρήση και θα υποβάλουν τα αποτελέσματά τους στις αντίστοιχες εθνικές αρμόδιες αρχές προς αξιολόγηση εντός του συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Εκτιμώντας ότι:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK με βάση τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα διαλύματα που περιέχουν ιφωσφαμίδη (βλ. παράρτημα Ι).

- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν τόσο εγγράφως όσο και στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τον κίνδυνο εγκεφαλοπάθειας προκαλούμενης από ιφωσφαμίδη που ενέχουν τα προϊόντα τους, καθώς επίσης και τα διαθέσιμα δεδομένα από το σύστημα EudraVigilance, τη βιβλιογραφία και τις μελέτες που διενεργήθηκαν στη Γαλλία για τη διερεύνηση του συγκεκριμένου ζητήματος.
- Παρότι ορισμένες αναδρομικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διαλύματα που περιέχουν ιφωσφαμίδη σε σύγκριση με το σκεύασμα κόνεως, η PRAC έκρινε ότι ο εν λόγω αυξημένος κίνδυνος με τα σκευάσματα διαλυμάτων δεν μπορούσε ούτε να επιβεβαιωθεί ούτε να αποκλειστεί.
- Η PRAC θεωρεί επίσης ότι προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί δρόντως ο γνωστός κίνδυνος εγκεφαλοπάθειας προκαλούμενης από ιφωσφαμίδη, οι υφιστάμενες προειδοποιήσεις πρέπει να αναθεωρηθούν για να λάβουν υπόψη τις τελευταίες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά, τους συναφείς παράγοντες κινδύνου και τις πιθανές θεραπείες, καθώς και την ανάγκη στενής παρακολούθησης των ασθενών.
- Λαμβάνοντας υπόψη τα αποκλίνοντα από τις προδιαγραφές αποτελέσματα στις μελέτες χείριστου πιθανού σεναρίου, η PRAC εισηγείται, ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, τη διενέργεια μελετών σταθερότητας από τους ΚΑΚ κατά τη χρήση, καθώς και την υποβολή των αποτελεσμάτων στις αντίστοιχες εθνικές αρμόδιες αρχές προς αξιολόγηση εντός του συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος.

Με βάση τα παραπάνω, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων που περιέχουν ιφωσφαμίδη παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθέντων όρων στην άδεια κυκλοφορίας και λαμβανομένων υπόψη των τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος που συμφωνήθηκαν.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα διαλύματα που περιέχουν ιφωσφαμίδη.

Η θέση της CMDh

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Κατά συνέπεια, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των διαλυμάτων που περιέχουν ιφωσφαμίδη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος και των όρων που περιγράφονται παραπάνω.

Συνεπώς, η CMDh συνιστά την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα διαλύματα που περιέχουν ιφωσφαμίδη.