

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Epidemiologické studie naznačují zvýšené riziko encefalopatie vyvolané ifosfamidem u infuzního roztoku Ifosfamide EG v porovnání s ifosfamidem ve formě prášku pro přípravu roztoku (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)<sup>1,2</sup>. Francouzský příslušný vnitrostátní orgán (ANSM) byl toho názoru, že dostupné údaje neumožňují vyloučit možné podobné zvýšení u jiných lékových forem roztoku (tj. roztoků a koncentrátů pro roztoky).

Proto agentura ANSM dne 28. února 2020 na základě farmakovigilančních údajů zahájila postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik roztoků obsahujících ifosfamid a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Výbor PRAC přijal dne 11. března 2021 doporučení, jež bylo poté v souladu s čl. 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno koordinační skupinou CMDh.

Rozsah tohoto postupu je omezen na roztoky a koncentráty pro roztoky, dále společně označované jako „roztoky“.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Ifosfamid je cytotoxická alkylační látka. Ifosfamid je proléčivo, přeměňované v játrech na aktivní metabolit ifosfamid-yperit hydroxylací CYP450. Přípravky obsahující ifosfamid jsou indikovány jako samostatná látka nebo v kombinaci s dalšími látkami k léčbě široké škály malignit u dětí a dospělých.

Přípravky obsahující ifosfamid jsou v EU registrovány ve formě prášku k rekonstituci a ve formě roztoku nebo koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku. Lékové formy roztoku jsou registrovány pouze v Německu (IFO-cell a IFO-cell N) a ve Francii (Ifosfamide EG). Encefalopatie je známý nežádoucí účinek ifosfamidu a četnost jejího výskytu uváděná v literatuře se pohybuje mezi 10 a 30 %.

Při zvážení všech údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci v souvislosti s rizikem encefalopatie vyvolané ifosfamidem u jejich přípravků, včetně kvalitativních a toxikologických aspektů, a rovněž údajů z databáze EudraVigilance, literatury a dřívějších studií provedených ve Francii za účelem prozkoumání této záležitosti, byl výbor PRAC toho názoru, že zvýšené riziko encefalopatie vyvolané ifosfamidem u roztoků v porovnání s lékovými formami prášku nelze potvrdit ani vyloučit. Přestože několik studií naznačuje zvýšené riziko encefalopatie vyvolané ifosfamidem u přípravku Ifosfamide EG v porovnání s přípravkem Holoxan, omezení souborů údajů neumožňují vyloučit další možné důvody těchto výsledků. Přezkoumání kvality léčivých přípravků také nemohlo určit rozdíly, které by mohly vysvětlit zvýšené riziko naznačené v epidemiologických studiích ani relevantní rozdíly mezi roztoky ve Francii a Německu. Vzhledem k neprůkazným údajům dospěl výbor PRAC k závěru, že v tomto ohledu nelze zdravotnickým pracovníkům poskytnout žádné specifické doporučení.

Výbor PRAC konstatoval, že běžná opatření k minimalizaci rizik v různých informacích o přípravku jsou nekonzistentní. Vzhledem ke všem dostupným informacím o toxicitě pro centrální nervový systém u této léčivé látky je výbor PRAC toho názoru, že stávající upozornění by měla být vhodným způsobem upravena tak, aby odrážela příznaky, na něž je třeba se zaměřit, a skutečnost, že tato toxicita se může projevit během několika hodin až několika dní po podání. Rovněž je třeba upozornit na to, že pokud se rozvine toxicita pro centrální nervový systém, podávání ifosfamidu by mělo být přerušeno, a zatímco příznaky mohou přetrvávat po delší dobu, ve většině případů odezní během 48 až 72 hodin po přerušení léčby. Příležitostně však nedošlo k plnému zotavení a byly hlášeny i smrtelné případy. Je

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

<sup>2</sup> 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

třeba uvést, že toxicita pro centrální nervový systém je zřejmě závislá na dávce. Měly by být též revidovány rizikové faktory, aby odrážely pouze ty, které byly potvrzeny v několika nezávislých studiích: hypoalbuminémie, porucha funkce ledvin, špatný stav výkonnosti, pánevní nemoc a předchozí nebo současná nefrotoxická léčba včetně cisplatin. Nebyla spolehlivě prokázána souvislost s aprepitantem, zdravotničtí pracovníci by však měli být také upozorněni na to, že vzhledem k potenciálu pro aditivní účinky musí být léčivé přípravky působící na centrální nervový systém (např. antiemetika, sedativa, narkotika nebo antihistaminika) užívány se zvláštní opatrností nebo v případě encefalopatie vyvolané ifosfamidem musí být jejich podávání přerušeno. Zdravotničtí pracovníci by také měli být poučeni, že u pacientů mají pečlivě sledovat příznaky encefalopatie vyvolané ifosfamidem a že by při léčbě a profylaxi encefalopatií spojených s ifosfamidem mohla být zvažována methylenová modř.

Výbor PRAC zvažoval, zda by k získání údajů umožňujících objasnění této problematiky mohly být přínosné další farmakovigilanční činnosti. S ohledem na celkovou velikost populace vystavené ifosfamidu a jeho heterogenitu však lze považovat za nepravděpodobné, že by další studie přinesly údaje o dostatečně průkaznosti, aby bylo možné jednoznačně vyvrátit nebo potvrdit riziko rozdílu.

Bylo však konstatováno, že ve studiích pesimistických případů byly zaznamenány nevyhovující výsledky (ne dříve než 19 měsíců od uvolnění a den v nařazeném roztoku), držitel rozhodnutí o registraci je proto povinen provést studie stability při použití a předložit výsledky příslušným vnitrostátním orgánům ke zhodnocení v dohodnutém časovém rámci. V souladu s výsledky studií by měly být navrženy aktualizace informací o přípravku.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik roztoků obsahujících ifosfamid zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedeny schválené změny v informacích o přípravku a že držitelé rozhodnutí o registraci provedou studie stability při použití a výsledky předloží příslušným vnitrostátním orgánům ke zhodnocení ve dohodnutém časovém rámci.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů pro roztoky obsahující ifosfamid (viz příloha I).
- Výbor PRAC přezkoumal všechny údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci písemně a během ústního vysvětlení v souvislosti s rizikem encefalopatie vyvolané ifosfamidem u jejich přípravků, jakož i údaje z databáze EudraVigilance, literatury a studií provedených ve Francii za účelem prozkoumání této záležitosti.
- I když některé retrospektivní studie naznačují zvýšené riziko encefalopatií u pacientů léčených roztoky obsahujícími ifosfamid v porovnání s lékovou formou prášku, výbor PRAC se domnívá, že toto zvýšené riziko u lékových forem roztoku nelze potvrdit ani vyloučit.
- Výbor PRAC je dále toho názoru, že s ohledem na odpovídající minimalizaci známého rizika encefalopatie vyvolané ifosfamidem by stávající upozornění měla být přezkoumána s cílem zohlednit nejnovější dostupné informace týkající se charakteristik, souvisejících rizikových faktorů a možné léčby, jakož i potřebu pečlivého sledování pacientů.
- Vzhledem k pozorovaným nevyhovujícím výsledkům studií pesimistických případů výbor PRAC doporučuje jako podmínku pro rozhodnutí o registraci, aby držitel rozhodnutí o registraci provedl studie stability při použití a aby předložil výsledky příslušným vnitrostátním orgánům k posouzení ve schváleném časovém rámci.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik roztoků obsahujících ifosfamid zůstává příznivý s výhradou schválené podmínky pro registraci a s přihlédnutím ke schváleným změnám informací o přípravku.

Výbor proto doporučuje změnu v registracích roztoků obsahujících ifosfamid.

### **Stanovisko skupiny CMDh**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Skupina CMDh tudíž nadále považuje poměr přínosů a rizik roztoků obsahujících ifosfamid za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro roztoky obsahující ifosfamid.