

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Epidemiológiai vizsgálatok alapján az ifoszfamid indukálta encephalopathia (IIE) fokozott kockázata áll fenn az Ifosfamide EG oldatos infúzió alkalmazása esetén az ifoszfamid por oldatos infúzióhoz (Holoxan) képest (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. A francia nemzeti illetékes hatóság (ANSM) azon a véleményen volt, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján nem zárható ki hasonló növekedés az egyéb oldat formájú készítmények (vagyis oldatok és oldathoz való koncentrátumok) esetén.

Ennélfogva 2020. február 28-án az ANSM a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását az ifoszfamidtartalmú oldatok előny-kockázat profiljára, továbbá fogalmazza meg ajánlását azzal kapcsolatban, hogy ezen készítmények forgalombahozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2021. március 11-én a PRAC ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének megfelelően.

Az eljárás hatálya az oldatokra és oldatokhoz való koncentrátumokra korlátozódik, amelyekre a továbbiakban együttesen „oldatokként” utalunk.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az ifoszfamid egy citotoxikus alkilálószer. Az ifoszfamid egy előanyag (prodrug), ami CYP450 általi hidroxiláció során alakul át a májban a hatóanyaggá, ifoszfamid mustárrá. Az ifoszfamidtartalmú készítmények a rosszindulatú elváltozások széles körének kezelésére javallottak gyermekeknél és felnőtteknél, monoterápia formájában vagy más szerekkel kombinációban.

Az ifoszfamidtartalmú készítmények oldathoz való por, oldat vagy infúziós oldathoz való koncentrátum formájában engedélyezettek az EU-ban. Az oldatos készítmények kizárólag Németországban (IFO-cell és IFO-cell N) és Franciaországban (Ifosfamide EG) engedélyezettek. Az encephalopathia az ifoszfamid jól ismert mellékhatása, és a szakirodalomban jelentett gyakorisága 10–30% között mozog.

A forgalombahozatali engedély jogosultjai által a készítményeikkel összefüggő IIE kockázatával kapcsolatban benyújtott összes adatot figyelembe véve, ideértve a minőségi és toxikológiai szempontokat, valamint az EudraVigilance-ben és a szakirodalomban rendelkezésre álló adatokat, illetve az ügy kivizsgálása céljából Franciaországban végzett korábbi vizsgálatokból származó adatokat, a PRAC azon a véleményen volt, hogy a por formájú készítményekhez képest az oldatok esetében az IIE fokozott kockázata nem erősíthető meg és nem is zárható ki. Bár valóban számos vizsgálat arra utal, hogy a Holoxan-hoz képest az Ifosfamide EG alkalmazásakor magasabb az IIE kockázata, az adatok korlátai nem teszik lehetővé ezen eredmények egyéb lehetséges okainak kizárását. Emellett a gyógyszerek minőségének áttekintése során nem találtak olyan különbségeket, amelyek magyarázatot adnának az epidemiológiai vizsgálatok által felvetett fokozott kockázatra, sem releváns eltéréseket a Franciaországban és Németországban forgalmazott oldatok között. A nem meggyőző adatok tükrében a PRAC úgy ítélte meg, hogy ebből a szempontból nem lehet konkrét tanácsot adni az egészségügyi szakemberek számára.

A PRAC megállapította, hogy a különböző kísérőiratokban a rutinszerű kockázatminimalizáló intézkedések következtelenek. Figyelembe véve a központi idegrendszeri toxicitásra vonatkozóan rendelkezésre álló információkat ezen hatóanyag esetén, a PRAC úgy vélte, hogy a meglévő

¹ 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

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

figyelmeztetéseket szükség szerint felül kell vizsgálni, hogy azok tükrözzék, mely tünetekre kell figyelni, illetve hogy ez a toxicitás a beadást követően néhány órán vagy néhány napon belül jelentkezhet. Fel kell hívni a figyelmet arra is, hogy amennyiben központi idegrendszeri toxicitás alakul ki, az ifoszfamid alkalmazását abba kell hagyni, és bár a tünetek hosszabb ideig is fennállhatnak, az állapot legtöbb esetben a kezelés megszakítását követően 48–72 órán belül rendeződik. Mindazonáltal esetenként a felépülés nem volt teljes, és halálos kimenetelű eseteket is jelentettek. Fel kell tüntetni, hogy a központi idegrendszeri toxicitás dóziszfüggőnek tűnik. Felül kell vizsgálni a kockázati tényezőket is, hogy csak azok szerepeljenek, amelyeket több független vizsgálatban is megerősítettek: hypoalbuminaemia, csökkent veseműködés, rossz teljesítménystátusz, kismencedei betegség és korábbi vagy egyidejű nefrotoxikus kezelések, beleértve a ciszplatint is. Nincsenek meggyőző bizonyítékok, amelyek alátámasztanák az aprepitanttal való összefüggést, azonban figyelmeztetni kell az egészségügyi szakembereket arra is, hogy az esetleges additív hatások miatt a központi idegrendszerre ható gyógyszerek (például hányáscsillapítók, szedatívumok, narkotikumok vagy antihisztaminok) különös elővigyázatossággal alkalmazandók, vagy ha szükséges, alkalmazásukat IIE kialakulása esetén meg kell szakítani. Végül, fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy szorosan figyeljék meg a betegeket az IIE tüneteinek szempontjából, és hogy a metilénkék megfontolható az ifoszfamiddal összefüggő encephalopathiák kezelésében és profilaxisában.

A PRAC mérlegelte, hogy hasznosak lennének-e további farmakovigilanciái tevékenységek olyan adatok gyűjtése céljából, amelyek lehetővé teszik ennek a kérdésnek a tisztázását. Tekintve azonban az ifoszfamidnak és a heterogenitásának kitett populáció teljes méretét, nem tartják valószínűnek, hogy további vizsgálatok kellően robusztus adatokat szolgáltatnának az eltérő kockázat egyértelmű elvetéséhez vagy igazolásához.

Megállapították azonban, hogy a specifikációktól eltérő eredményeket jegyeztek fel a legrosszabb esetet vizsgáló tanulmányokban (a felszabadítást követően legalább 19 hónap, hígított oldat esetében pedig egy nap), ezért a forgalombahozatali engedély jogosultjának az elkészítés utáni stabilitásra vonatkozó vizsgálatokat kell végeznie, és az eredményeket az elfogadott határidőn belül be kell nyújtania az illetékes nemzeti hatóságokhoz értékelésre. A vizsgálatok eredményeinek megfelelően javaslatot kell tenni a kísérőiratok módosítására.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az ifoszfamid oldatok előny-kockázat profilja kedvező marad, feltéve, hogy a kísérőiratokat a megegyezés szerinti módosítják, és amennyiben a forgalombahozatali engedély jogosultjai elvégzik az elkészítés utáni stabilitásra vonatkozó vizsgálatokat, és az eredményeket az elfogadott határidőn belül benyújtják az illetékes nemzeti hatóságokhoz értékelésre.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta az ifoszfamidtartalmú oldatokra vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást (lásd az I. mellékletet).
- A PRAC áttekintette a forgalombahozatali engedély jogosultjai által írásban és szóbeli magyarázat formájában rendelkezésre bocsátott adatok összességét a készítményeikkel összefüggő ifoszfamid indukálta encephalopathia kockázatával kapcsolatban, valamint az EudraVigilance-ben és a szakirodalomban elérhető adatokat, illetve az ügy kivizsgálása céljából Franciaországban végzett vizsgálatokból származó adatokat.
- Míg néhány retrospektív vizsgálat arra utal, hogy a por gyógyszerformához viszonyítva az ifoszfamidtartalmú oldatokkal kezelt betegeknél az encephalopathiák fokozott kockázata áll fenn, a PRAC úgy véli, hogy ezt a fokozott kockázatot az oldatos készítmények esetében sem megerősíteni, sem kizárni nem lehetett.

- A PRAC továbbá úgy véli, hogy az ifoszfamid indukálta encephalopathia ismert kockázatának kellően minimálisra csökkentése érdekében felül kell vizsgálni a meglévő figyelmeztetéseket, hogy azokban figyelembe vegyék az állapot jellemzőivel, a kapcsolódó kockázati tényezőkkel és a lehetséges kezeléssel kapcsolatban rendelkezésre álló legfrissebb információkat, valamint a betegek alapos nyomon követésének szükségességét.
- Figyelembe véve az úgynevezett legrosszabb esetre vonatkozó vizsgálatokban megfigyelt, a specifikációnak nem megfelelő eredményeket, a PRAC a forgalombahozatali engedély feltételeként javasolja, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja végezzen a elkészítés utáni stabilitási vizsgálatokat, és az eredményeket a megállapodás szerinti határidőn belül nyújtsa be az adott nemzeti illetékes hatóságokhoz értékelésre.

A fentiek tekintetében a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy az ifoszfamidtartalmú oldatok előny-kockázat profilja kedvező marad, a forgalombahozatali engedély megállapított feltétele mellett, és figyelembe véve a kísérőiratok elfogadott módosításait.

A bizottság ennek következtében az ifoszfamidtartalmú oldatokra vonatkozó forgalombahozatali engedélyek feltételeinek módosítását javasolja.

CMDh álláspont

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A CMDh ennek következtében úgy véli, hogy az ifoszfamidtartalmú oldatok előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett.

A CMDh ezért az ifoszfamidtartalmú oldatok forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.