

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Epidemiologické štúdie naznačili zvýšené riziko encefalopatie indukovanej ifosfamidom (IIE) pri ifosfamide EG vo forme už pripraveného infúzneho roztoku v porovnaní s ifosfamidom vo forme prášku na prípravu roztoku (liek Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. Francúzsky vnútroštátny príslušný orgán (ANSM) zastával názor, že dostupné údaje neumožňujú vylúčiť možné podobné zvýšenie pri iných liekových formách roztoku (t. j. pri roztokoch a koncentrátoch na prípravu roztoku).

Dňa 28. februára 2020 agentúra ANSM iniciovala postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika roztokov s obsahom ifosfamidu a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie týchto liekov na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 11. marca 2021 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Rozsah tohto postupu je obmedzený na roztoky a koncentráty na prípravu roztoku, ďalej len „roztoky“.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Ifosfamid je cytotoxické alkylačné činidlo. Ifosfamid je prekursor konvertovaný na aktívny horčičný metabolit ifosfamidu v pečeni hydroxyláciou enzýmu CYP450. Lieky obsahujúce ifosfamid sú buď ako jediná látka, alebo v kombinácii s inými látkami indikované na liečbu rôznych typov nádorových ochorení u detí a dospelých.

Lieky obsahujúce ifosfamid sú povolené v EÚ ako prášok na rekonštitúciu a ako roztok alebo koncentrát na prípravu infúzneho roztoku. Liekové formy roztoku sú povolené len v Nemecku (IFO-cell a IFO-cell N) a vo Francúzsku (Ifosfamide EG). Encefalopatia je známa nežiaduca reakcia na ifosfamid, pričom frekvencie uvádzané v literatúre sa pohybujú medzi 10 – 30 %.

Po zvážení všetkých údajov, ktoré predložili držitelia rozhodnutia o registrácii v súvislosti s rizikom IIE pri týchto liekoch vrátane aspektov kvality a toxikológie, ako aj údajov dostupných v databáze EudraVigilance, v literatúre a z predchádzajúcich štúdií vykonaných vo Francúzsku na prešetrenie tejto záležitosti výbor PRAC zastával názor, že zvýšené riziko IIE pri roztokoch v porovnaní s liekovou formou prášku sa nedá potvrdiť ani vyvrátiť. Hoci niektoré štúdie naznačujú zvýšené riziko IIE pri lieku Ifosfamide EG v porovnaní s liekom Holoxan, obmedzené údaje neumožňujú vylúčiť iné možné dôvody pre tieto výsledky. Navyše preskúmanie kvality liekov nedokázalo identifikovať rozdiely, ktoré by mohli vysvetliť zvýšené riziko naznačené v epidemiologických štúdiách, ani relevantné rozdiely medzi roztokmi vo Francúzsku a v Nemecku. Vzhľadom na nepresvedčivé údaje sa výbor PRAC domnieval, že v tejto súvislosti nie je možné zdravotníckym pracovníkom poskytnúť konkrétne odporúčanie.

Výbor PRAC konštatoval, že bežné opatrenia na minimalizáciu rizík v rámci rôznych informácií o lieku nie sú konzistentné. Vzhľadom na všetky dostupné informácie o toxicite CNS pri tomto liečive sa výbor PRAC domnieval, že je dôležité revidovať existujúce upozornenia s cieľom zohľadniť príznaky, ktorým treba venovať pozornosť, keďže toxicita sa môže prejavíť do niekoľkých hodín až dní po podaní. Treba tiež odporučiť, aby v prípade, keď sa vyvinie toxicita centrálného nervového systému (CNS), sa ukončilo podávanie ifosfamidu, a hoci príznaky môžu pretrvávať dlhší čas, vo väčšine prípadov zmiznú do 48 až 72 hodín od ukončenia podávania. Príležitostne však nedochádza k úplnému zotaveniu a sú hlásené aj fatálne prípady. Je potrebné uviesť, že toxicita CNS zrejme závisí od dávky. Je nutné

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

preskúmať aj rizikové faktory, aby sa zohľadnili len tie, ktoré boli potvrdené v niekoľkých nezávislých štúdiách: hypoalbuminémia, porucha funkcie obličiek, slabá výkonnosť, ochorenie panvy a predchádzajúce alebo súbežné podávanie nefrotoxických liekov vrátane cisplatinu. Neexistuje presvedčivý dôkaz na podporu súvislosti s aprepitantom, zdravotníckych pracovníkov (HCP) však treba upozorniť, že v dôsledku možných dodatočných účinkov je nutné lieky pôsobiace na CNS (ako sú antiemetiká, sedatíva, narkotiká alebo antihistaminiká) užívať s mimoriadnou opatrnosťou alebo, ak je to nutné, v prípade IIE ukončiť ich užívanie. Zdravotníckym pracovníkom treba navyše odporučiť, aby dôkladne monitorovali príznaky vzhľadom na IIE a aby zvážili metylénovú modrú na liečbu a profylaxiu encefalopatie súvisiacej s ifosfamidom.

Výbor PRAC uvažoval, či budú dodatočné aktivity farmakovigilancie užitočné na vytvorenie údajov, ktoré umožnia objasniť túto záležitosť. Avšak vzhľadom na celkovú veľkosť populácie vystavenej ifosfamidu a jej heterogenitu sa nepovažuje za pravdepodobné, že ďalšie štúdie vytvoria dostatočne presvedčivé údaje na definitívne vyvrátenie alebo potvrdenie diferencných rizík.

Treba však pripomenúť, že výsledky, ktoré nezodpovedajú špecifikácii (OOS), boli zaznamenané v štúdiách najhoršieho prípadu (najskôr 19 mesiacov od uvoľnenia a jeden deň pri zriedenom roztoku), preto sa od držiteľa rozhodnutia o registrácii vyžaduje, aby vykonal štúdie stability pri používaní a predložil výsledky relevantným vnútroštátnym príslušným orgánom na posúdenie v rámci dohodnutého časového obdobia. V súlade s výsledkami štúdií treba navrhnúť aktualizácie v informáciách o lieku.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika roztokov obsahujúcich ifosfamid ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú schválené zmeny v informáciách o lieku, a za predpokladu, že držiteľia rozhodnutia o registrácii vykonajú štúdie stability pri používaní a predložia výsledky relevantným vnútroštátnym príslušným orgánom na posúdenie v rámci dohodnutého časového obdobia.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre roztoky obsahujúce ifosfamid (pozri prílohu I),
- výbor PRAC preskúmal všetky údaje poskytnuté písomne a počas ústneho vysvetlenia držiteľmi rozhodnutia o registrácii vzhľadom na encefalopatiu indukovanú ifosfamidom, ako aj údaje dostupné v databáze EudraVigilance, v literatúre a zo štúdií vykonaných vo Francúzsku na prešetrenie tejto záležitosti,
- hoci niektoré retrospektívne štúdie naznačujú zvýšené riziko encefalopatie u pacientov liečených roztokmi obsahujúcimi ifosfamid v porovnaní s liekovou formou prášku, výbor PRAC sa domnieva, že takéto zvýšené riziko pri liekovej forme roztoku sa nedá potvrdiť ani vylúčiť,
- výbor PRAC sa ďalej domnieva, že s cieľom primerane minimalizovať známe riziko encefalopatie indukovanej ifosfamidom je nutné preskúmať existujúce upozornenia, aby sa vzali na vedomie najnovšie dostupné informácie týkajúce sa charakteristických znakov, súvisiacich rizikových faktorov a novej liečby, ako aj nutnosť dôkladného monitorovania pacientov,
- vzhľadom na zistené výsledky, ktoré nezodpovedajú špecifikácii, v takzvaných štúdiách najhoršieho prípadu výbor PRAC odporúča ako podmienku na povolenia na uvedenie na trh, aby držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonal štúdiu stability pri používaní a predložil výsledky relevantným vnútroštátnym príslušným orgánom na posúdenie v rámci dohodnutého časového obdobia.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti sa výbor domnieva, že pomer prínosu a rizika roztokov obsahujúcich ifosfamid ostáva priaznivý za predpokladu dohodnutých podmienok pre vydanie povolení na uvedenie na trh a pri zohľadnení schválených zmien v informáciách o lieku.

Výbor preto odporúča zmenu podmienok na vydanie povolení na uvedenie roztokov obsahujúcich ifosfamid na trh.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika roztokov obsahujúcich ifosfamid ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia vyššie opísané podmienky.

Koordinačná skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre roztoky obsahujúce ifosfamid.