

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Epidemiološke študije so pokazale povezano tveganje za encefalopatijo, ki jo povzroča ifosfamid, z zdravilom Ifosfamide EG raztopina za infundiranje v primerjavi z ifosfamidom prašek za raztopino (zdravilo Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. Francoski pristojni nacionalni organ (ANSM) je menil, da razpoložljivi podatki ne omogočajo izključitve možnega podobnega povečanja tveganja tudi pri drugih formulacijah v obliki raztopine (tj. v raztopinah in koncentratih za raztopine).

Agencija ANSM je torej 28. februarja 2020 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med koristmi in tveganji raztopin, ki vsebujejo ifosfamid, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Odbor PRAC je 11. marca 2021 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Ta postopek je omejen samo na raztopine in koncentrate za raztopine, v nadaljevanju skupaj imenovane „raztopine“.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Ifosfamid je citotoksična alkilirajoča učinkovina. Gre za predzdravilo, ki se v jetrih s hidrosilicijo prek CYP450 pretvori v aktivni presnovek ifosfamidna gorčica. Zdravila, ki vsebujejo ifosfamid, so indicirana kot samostojne učinkovine ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami za zdravljenje različnih malignih bolezni pri otrocih in odraslih.

Zdravila, ki vsebujejo ifosfamid, so odobrena v EU v obliki praška za rekonstitucijo in v obliki raztopine ali koncentrata za raztopino za infundiranje. Formulacije v obliki raztopin so odobrene samo v Nemčiji (zdravili IFO-cell in IFO-cell N) ter v Franciji (zdravilo Ifosfamide EG). Encefalopatija je znan neželeni učinek ifosfamida, pogostnosti, ki jih navajajo v literaturi, pa so v razponu od 10 % do 30 %.

Odbor PRAC je pri obravnavi vseh podatkov, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v zvezi s tveganjem za encefalopatijo, ki jo povzroča ifosfamid, vključno z vidiki kakovosti in toksikologije, ter podatkov, ki so na voljo v zbirki EudraVigilance, v literaturi in iz predhodnih študij, opravljenih v Franciji za preučitev te zadeve, ocenil, da povečanega tveganja za encefalopatijo, ki jo povzroča ifosfamid, pri raztopinah v primerjavi s formulacijami v obliki praška ni mogoče ne potrditi ne izključiti. Več študij sicer kaže na povečano tveganje za encefalopatijo, ki jo povzroča ifosfamid, pri zdravilu Ifosfamide EG v primerjavi z zdravilom Holoxan, vendar omejitve naborov podatkov ne omogočajo izključitve drugih možnih razlogov za te rezultate. Nadalje s pregledom kakovosti zdravil niso mogli najti razlik, s katerimi bi lahko pojasnili povečano tveganje, na katerega kažejo epidemiološke študije, in ne pomembnih razlik med raztopinami v Franciji in Nemčiji. Glede na neprepičljive podatke je odbor PRAC ocenil, da zdravstvenim delavcem v zvezi s tem ne more podati nobenega posebnega nasveta.

Odbor PRAC je opozoril, da rutinski ukrepi za zmanjševanja tveganja med različnimi informacijami o zdravilih niso skladni. Z upoštevanjem vseh razpoložljivih informacij o toksičnosti te učinkovine za osrednji živčni sistem (OŽS) je ocenil, da je treba obstoječa opozorila po potrebi popraviti z vključitvijo simptomov, na katere je treba biti pozoren, in navedbo, da se ta toksičnost lahko pokaže v nekaj urah do nekaj dneh po dajanju. Prav tako je treba svetovati, da je treba ob pojavu toksičnosti za OŽS

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

dajanje ifosfamida prekiniti, in navesti, da simptomi sicer lahko trajajo dlje časa, vendar večinoma minejo v 48 do 72 urah po prekinitvi zdravljenja. Kljub temu pa je bilo okrevanje občasno nepopolno, poročali pa so tudi o smrtnih primerih. Navesti je treba, da naj bi bila toksičnost za OŽS odvisna od odmerka. Dejavnike tveganja bi bilo treba spremeniti tako, da bi vključevali samo tiste, ki so jih potrdili v več neodvisnih študijah: hipoalbuminemija, okvarjeno delovanje ledvic, slab rezultat zmogljivosti, medenična bolezen in predhodno ali sočasno nefrotoksično zdravljenje, vključno s cisplatinom. Čeprav povezave z aprepitantom ne podpirajo nobeni trdni dokazi, je treba zdravstvene delavce opozoriti tudi, da je treba zaradi morebitnih dodatnih učinkov zdravila, ki delujejo na OŽS (kot so antiemetiki, sedativi, narkotiki ali antihistaminiki), uporabljati še posebno previdno oziroma zdravljenje z njimi v primeru encefalopatije, ki jo povzroča ifosfamid, po potrebi prekiniti. Zdravstvenim delavcem je treba svetovati tudi, naj skrbno spremljajo bolnike glede simptomov encefalopatije, ki jo povzroča ifosfamid, in da lahko za zdravljenje in profilakso encefalopatij, povezanih z ifosfamidom, uporabijo metilensko modrilo.

Odbor PRAC je presojal, ali bi bile za pridobivanje podatkov, s katerimi bi lahko pojasnili to vprašanje, koristne dodatne farmakovigilančne dejavnosti. Vendar se ocenjuje, da glede na skupno velikost populacije, izpostavljene ifosfamidu, in njeno raznovrstnost ni verjetno, da bi z nadaljnjimi študijami pridobili dovolj trdne podatke za dokončno ovržbo ali potrditev diferencialnega tveganja.

Ugotovljeno pa je bilo, da so v študijah najslabših primerov (ne prej kot 19 mesecev od sproščanja in en dan v razredčeni raztopini) zabeležili rezultate zunaj specifikacije (OOS), zato mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opraviti študije stabilnosti med uporabo in rezultate v dogovorjenem roku predložiti pristojnemu nacionalnemu organu v oceno. V skladu z rezultati študij je treba predlagati posodobitve informacij o zdravilu.

Odbor PRAC je zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji raztopin, ki vsebujejo ifosfamid, ostaja ugodno, če se izvedejo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu ter če imetniki dovoljenj za promet z zdravilom opravijo študije stabilnosti med uporabo in rezultate v dogovorjenem roku predložijo pristojnemu nacionalnemu organu v oceno.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek na podlagi farmakovigilančnih podatkov v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za raztopine, ki vsebujejo ifosfamid (glejte Prilogo I);
- odbor PRAC je pregledal vse podatke, ki so jih pisno in med ustno obrazložitvijo predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v zvezi s tveganjem za encefalopatijo, ki jo povzroča ifosfamid, pri njihovih zdravilih, in podatke, ki so na voljo v zbirki EudraVigilance in v literaturi, ter podatke iz študij, opravljenih v Franciji za preučitev te zadeve;
- nekatere retrospektivne študije kažejo na povečano tveganje za encefalopatijo pri bolnikih, zdravljenih z raztopinami, ki vsebujejo ifosfamid, v primerjavi s formulacijo v obliki praška, vendar odbor PRAC ocenjuje, da tega povečanega tveganja pri formulacijah v obliki raztopine ni mogoče ne potrditi ne izključiti;
- odbor PRAC nadalje ocenjuje, da je treba za ustrezno zmanjšanje znanega tveganja za encefalopatijo, ki jo povzroča ifosfamid, ustrezno spremeniti obstoječa opozorila, tako da se upoštevajo najnovejše razpoložljive informacije glede značilnosti, povezanih dejavnikov tveganja in možnega zdravljenja ter potrebe po skrbnem spremljanju bolnikov;
- odbor PRAC glede na opažene rezultate zunaj specifikacije v tako imenovanih študijah najslabših primerov kot pogoj za dovoljenja za promet z zdravilom priporoča, da imetnik

dovoljenja za promet z zdravilom opravi študije stabilnosti med uporabo in rezultate v dogovorjenem roku predloži zadevnemu pristojnemu nacionalnemu organu v oceno.

Glede na navedeno odbor meni, da je ob upoštevanju dogovorjenega pogoja za dovoljenje za promet z zdravilom ter dogovorjenih sprememb informacij o zdravilu razmerje med koristmi in tveganji raztopin, ki vsebujejo ifosfamid, še naprej ugodno.

Posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z raztopinami, ki vsebujejo ifosfamid.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med koristmi in tveganji raztopin, ki vsebujejo ifosfamid, še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in pogojev.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z raztopinami, ki vsebujejo ifosfamid.