

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för ifosfamidinducerad encefalopati (IIE) med ifosfamid EG infusionsvätska, lösning, jämfört med ifosfamid pulver till lösning (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. Den franska nationella behöriga myndigheten (ANSM) ansåg att det utifrån de tillgängliga uppgifterna inte går att utesluta en möjlig liknande ökning för andra lösningsberedningar (dvs. lösningar och koncentrat till lösningar).

Den 28 februari 2020 inledde därför ANSM ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata, och uppmanade PRAC att bedöma de ovannämnda farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för ifosfamidinnehållande lösningar samt att utfärda en rekommendation om huruvida godkännandena för försäljning av dessa produkter bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 11 mars 2021, vilken sedan beaktades av CMD(h) (samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Detta förfarande gäller endast lösningar och koncentrat till lösningar, nedan kallade "lösningar".

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Ifosfamid är ett cytotoxiskt alkylerande medel. Ifosfamid är en prodrug som omvandlas till den aktiva metaboliten palifosfamid i levern genom CYP450-hydroxylering. Läkemedel som innehåller ifosfamid är indicerade som monoterapi eller tillsammans med andra medel för behandling av många olika maligniteter hos barn och vuxna.

Läkemedel som innehåller ifosfamid är godkända i EU som pulver för beredning och som lösning eller koncentrat till infusionsvätska, lösning. Lösningens formuleringarna är endast godkända i Tyskland (IFO-cell och IFO-cell N) och i Frankrike (Ifosfamide EG). Encefalopati är en välkänd biverkning av ifosfamid och frekvensen som rapporterats i litteraturen ligger på mellan 10 och 30 procent.

Efter att ha beaktat alla data som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning vad gäller risken för IIE med deras produkter, inräknat kvalitetsmässiga och toxikologiska aspekter, såväl som data som finns tillgängliga i EudraVigilance, i litteraturen och från tidigare studier i Frankrike för att undersöka denna fråga, fann PRAC att en ökad risk för IIE med lösningen jämfört med pulverberedningarna varken kan bekräftas eller uteslutas. Flera studier tyder faktiskt på en ökad risk för IIE med Ifosfamide EG jämfört med Holoxan, men begränsningar i datauppsättningarna medger inte att andra möjliga orsaker till dessa resultat kan uteslutas. Vidare kunde det vid en genomgång av läkemedlens kvalitet inte fastställas några skillnader som kunde förklara den ökade risk som de epidemiologiska studierna tydde på, inte heller några relevanta skillnader mellan lösningar i Frankrike och Tyskland. Med tanke på de svårbedömda uppgifterna fann PRAC att ingen specifik rådgivning kunde ges till vårdpersonalen i detta hänseende.

PRAC noterade att rutinmässiga riskminimeringsåtgärder i de olika produktinformationerna var inkonsekventa. Efter att ha beaktat all tillgänglig information om CNS-toxicitet med denna aktiva substans fann PRAC att befintliga varningar bör ändras, om så är tillämpligt, för att spegla de symtom man ska vara uppmärksam på och att denna toxicitet kan uppträda inom några timmar till några dagar efter administreringen. Det bör också rekommenderas att administreringen av ifosfamid ska avbrytas vid utveckling av toxicitet i centrala nervsystemet (CNS) och även om symtomen kan kvarstå under

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

längre tidsperioder, försvinner dessa i de flesta fall inom 48 till 72 timmar efter avbruten behandling. Trots det har återhämtningen ibland varit ofullständig och dödsfall har också rapporterats. Det bör anges att CNS-toxiciteten verkar vara dosberoende. Riskfaktorerna bör också ändras för att återspegla endast dem som har bekräftats i flera oberoende studier: hypoalbuminemi, nedsatt njurfunktion, dålig funktionsstatus, bäckensjukdom och tidigare eller samtidiga nefrotoxiska behandlingar inklusive cisplatin. Inga tydliga belägg stöder ett samband med aprepitant, men vårdpersonalen bör också varnas om att läkemedel som verkar på CNS (såsom antiemetika, lugnande medel, narkotika eller antihistaminer) på grund av potentialen för additiva effekter måste användas med särskild försiktighet och vid behov sättas ut vid IIE. Slutligen ska vårdpersonalen uppmanas att noga övervaka patienter med avseende på symtom på IIE och att metylenblått kan övervägas för behandling av och som profylax mot ifosfamidassocierad encefalopati.

PRAC övervägde huruvida ytterligare farmakovigilansaktiviteter skulle behövas för att generera data som gör det möjligt att klarlägga detta problem. Med tanke på den totala storleken på den population som exponeras för ifosfamid och dess heterogenitet, anses det dock osannolikt att ytterligare studier skulle ge upphov till data av tillräcklig robusthet för att slutligen tillbakavisa eller bekräfta en skillnad i risk.

Det noterades dock att resultaten utanför gällande specifikation registrerades i värsta scenario-studier (inte tidigare än 19 månader efter frisläppandet och en dag i utspädd lösning) och innehavaren av godkännande för försäljning måste därför utföra stabilitetsstudier på färdigberedd lösning och lämna in resultaten till de relevanta nationella behöriga myndigheterna för bedömning inom den överenskomna tidsramen. Uppdateringar av produktinformationen ska föreslås i enlighet med studieresultaten.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för ifosfamidlösningar är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de överenskomna ändringarna i produktinformationen genomförs och att innehavarna av godkännande för försäljning utför stabilitetsstudier på färdigberedd lösning och lämnar in resultaten till de relevanta nationella behöriga myndigheterna för bedömning inom den avtalade tidsramen.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som härrör från farmakovigilansdata för ifosfamidinnehållande lösningar (se bilaga I).
- PRAC har granskat alla data som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen samt vid en muntlig förklaring vad gäller risken för ifosfamidinducerad encefalopati med deras produkter, liksom data som finns tillgängliga i EudraVigilance, i litteraturen och från studier som utförts i Frankrike för att undersöka denna fråga.
- Vissa retrospektiva studier tyder på en ökad risk för encefalopati hos patienter som behandlas med ifosfamidinnehållande lösningar jämfört med pulverberedningen, men PRAC anser att en sådan ökad risk med lösningsberedningarna varken kan bekräftas eller uteslutas.
- PRAC anser vidare att för att den kända risken för ifosfamidinducerad encefalopati ska minimeras på lämpligt sätt, bör de befintliga varningarna revideras för att ta hänsyn till den senast tillgängliga informationen om egenskaper, tillhörande riskfaktorer och möjlig behandling, liksom till att patienterna måste övervakas noga.
- Med tanke på de observerade resultaten som ligger utanför gällande specifikation i värsta scenario-studier, rekommenderar PRAC som ett villkor för godkännandena för försäljning att innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra stabilitetsstudier på färdigberedd lösning och lämna in resultaten till de relevanta nationella behöriga myndigheterna för bedömning inom den avtalade tidsramen.

Mot bakgrund av ovanstående fann kommittén att nytta-riskförhållandet för ifosfamidinnehållande lösningar är fortsatt positivt, under förutsättning att de överenskomna villkoren för godkännandet för försäljning och de överenskomna ändringarna av produktinformationen genomförs.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av ifosfamidinnehållande lösningar ändras.

CMD(h):s ståndpunkt

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CMD(h) anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för ifosfamidinnehållande lösningar är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen och villkoren.

CMD(h) rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av ifosfamidinnehållande lösningar.