

**Liite II**  
**Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Epidemiologisten tutkimusten mukaan ifosfamidin aiheuttaman enkefalopatian riski on suurempi, kun käytetään Ifosfamide EG -infuusionestettä, verrattuna infuusio- tai injektio-liuosta varten tarkoitettun ifosfamidikuiva-aineen (HoloXan) käyttöön (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)<sup>1,2</sup>. Ranskan kansallinen toimivaltainen viranomainen (ANSM) katsoi, ettei samanlaista riskin suurentumisen mahdollisuutta voida sulkea pois muiden liuosmuotoisten valmisteiden (ts. liuosten ja liuosta varten tarkoitettujen konsentraattien) osalta käytettävissä olevien tietojen perusteella.

Siksi ANSM aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn 28. helmikuuta 2020 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta ifosfamidia sisältävien liuosten hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö näiden valmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 11. maaliskuuta 2021 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

Tämä menettely koskee vain liuoksia ja liuosta varten tarkoitettuja konsentraatteja, joista käytetään jäljempänä yhteisnimitystä ”liuokset”.

### Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Ifosfamidi on sytotoksinen alkyloiva aine. Ifosfamidi on aihiolääke, joka muuttuu maksassa aktiiviseksi metaboliitiksi nimeltä ifosfamidisnappi CYP450-välitteisen hydroksylaation kautta. Ifosfamidia sisältäviä valmisteita käytetään yksistään tai muihin aineisiin yhdistettyinä monentyyppisten lasten ja aikuisten pahanlaatuisten syöpien hoidossa.

Ifosfamidia sisältäviä valmisteita on hyväksytty EU:ssa rekonstituutioon tarkoitettuna kuiva-aineena sekä infuusionesteeseen tarkoitettuna liuoksena tai konsentraattina. Liuosvalmisteita on hyväksytty vain Saksassa (IFO-cell ja IFO-cell N) ja Ranskassa (Ifosfamide EG). Enkefalopatia on ifosfamidin tunnettu haittavaikutus, ja kirjallisuudessa sen ilmoitettu yleisyys vaihtelee 10–30 prosentin välillä.

Arvioituaan kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot ifosfamidin aiheuttaman enkefalopatian riskistä, joka liittyy niiden valmisteisiin, sekä tiedot valmisteiden laadusta ja toksikologista näkökohdista, Eudravigilance-tietokannassa olevat tiedot sekä kirjallisuudesta ja aiemmista Ranskassa tehdyistä asioista koskevista tutkimuksista saadut tiedot PRAC katsoi, ettei ifosfamidin aiheuttaman enkefalopatian riskin suurenemista voitu sen paremmin vahvistaa kuin sulkea poiskaan liuoksia kuiva-ainevalmisteisiin verrattaessa. Vaikka useiden tutkimusten mukaan vaikuttaa siltä, että ifosfamidin aiheuttama enkefalopatia on Ifosfamidi EG -valmisteen osalta suurempi kuin HoloXanin osalta, aineistojen rajallisuuden vuoksi ei voida sulkea pois muita syitä näille tuloksille. Näiden lääkevalmisteiden laatua koskevassa arvioinnissa ei myöskään voitu määrittää sellaisia eroja, joilla voitaisiin selittää epidemiologisissa tutkimuksissa havaittua suurentunutta riskiä, eikä myöskään merkityksellisiä eroja Ranskassa ja Saksassa käytettävien liuosten välillä. Epävarmojen tietojen vuoksi PRAC katsoi, ettei terveydenhuollon ammattilaisille voitu antaa asiasta ohjeita.

PRAC katsoi, että tavanomaiset riskinminimointitoimet eri valmistetiedoissa olivat epäyhtenäisiä. Tarkasteltuaan kaikkia saatavilla olevia tietoja tämän vaikuttavan aineen keskushermostoon kohdistuvasta myrkyllisyydestä PRAC katsoi, että nykyisiä varoituksia on tarkistettava: niissä on tarvittaessa mainittava oireet, joiden ilmaantumisesta on tarkkailtava, ja se seikka, että

<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

tämäntyyppisestä myrkyllisyydestä kertovia oireita voi ilmaantua muutaman tunnin tai muutaman päivän kuluessa lääkkeen antamisen jälkeen. Lisäksi on annettava ohjeeksi, että jos keskushermostoon vaikuttavaa myrkyllisyyttä ilmaantuu, ifosfamidin antaminen on keskeytettävä. Vaikka oireita voi esiintyä pitkänkin aikaa, useimmissa tapauksissa ne häviävät 48–72 tunnin kuluessa lääkkeen antamisen keskeyttämisestä. Toisinaan toipuminen ei kuitenkaan ole ollut riittävää, ja myös kuolemantapauksia on ilmoitettu. Valmistetiedoissa on mainittava, että keskushermostoon vaikuttava myrkyllisyys vaikuttaa olevan annostuksesta riippuvaa. Myös riskitekijöitä koskevaa kohtaa on tarkistettava: siinä tulee mainita vain useissa riippumattomissa tutkimuksissa vahvistetut riskitekijät eli hypoalbuminemia, munuaisten vajaatoiminta, heikko yleistila, lantion alueen sairaudet sekä aiemmat tai samanaikaiset munuaistoksiset hoidot, joihin sisältyy myös sisplatiinihoito. Apretitantin käyttöön liittyvää vaikutusta tukevaa näyttöä ei ole saatu, mutta terveydenhuollon ammattilaisia on kuitenkin varoitettava siitä, että mahdollisten additiivisten vaikutusten vuoksi keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä (kuten pahoinvointilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä, nukutusaineita tai antihistamiineja) on käytettävä erityisen varovasti, tai niiden käyttö on tarvittaessa keskeytettävä ifosfamidin aiheuttaman enkefalopatian yhteydessä. Terveydenhuollon ammattilaisia on myös kehoitettava seuraamaan potilaita tiiviisti ifosfamidin aiheuttaman enkefalopatian oireiden varalta. Heille on myös kerrottava, että metyleenisinä voidaan harkita ifosfamidiin liittyvien enkefalopatioiden hoitoon ja ehkäisyyn.

PRAC pohti, olisiko lääkevalvontaan liittyvistä lisätoimista apua, jotta voitaisiin tuottaa tämän ongelman selvittämisessä tarvittavia tietoja. Kun otetaan huomioon ifosfamidille altistuvan populaation koko ja heterogeenisuus, lisätutkimuksista ei luultavasti saataisi riittävän vankkaa tietoa, jotta erottavia riskitekijöitä voitaisiin kumota tai vahvistaa varmasti.

Tältä osin oli kuitenkin todettava, että pahimpia mahdollisia tilanteita koskevista tutkimuksista saatiin tuloksia, jotka eivät täytä vaatimuksia (out of specification) (aikaisintaan 19 kuukautta vapautumisesta ja yksi päivä laimennetussa liuoksessa). Tämän vuoksi myyntiluvan haltijan on tehtävä käytönaikaista stabiilisuutta koskevia tutkimuksia ja toimitettava niiden tulokset asianmukaisille kansallisille toimivaltaisille viranomaisille arvioitavaksi sovittuun määräaikaan mennessä. Siksi on syytä ehdottaa valmistetietojen päivittämistä, jotta tiedot olisivat tutkimusten tulosten mukaiset.

PRAC päätti, että ifosfamidiliuosten hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja kunhan myyntiluvan haltijat tekevät käytönaikaista stabiilisuutta koskevia tutkimuksia ja toimittavat niiden tulokset asianmukaisille kansallisille toimivaltaisille viranomaisille arvioitavaksi sovittuun määräaikaan mennessä.

### **PRAC:n suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski ifosfamidia sisältäviä liuoksia (ks. liite I).
- PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset tiedot ja suullisissa selvityksissä antamat tiedot ifosfamidin aiheuttaman enkefalopatian riskistä, joka liittyy niiden valmisteisiin. Lisäksi PRAC arvioi Eudravigilance-tietokannasta, kirjallisuudesta ja Ranskassa tämän asian selvittämiseksi tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot.
- Vaikka joidenkin retrospektiivisten tutkimusten mukaan vaikuttaa siltä, että ifosfamidia sisältävillä liuoksilla hoidettujen potilaiden riski saada enkefalopatioita on kuiva-ainevalmisteella hoidettuja potilaita suurempi, PRAC katsoo, ettei tätä liuosvalmisteisiin liittyvää suurentunutta riskiä voitu sen paremmin vahvistaa kuin sulkea poiskaan.

- Lisäksi PRAC katsoo, että jotta ifosfamidin aiheuttaman enkefalopatian tunnettua riskiä voidaan minimoida riittävästi, nykyisiä varoituksia on tarkistettava siten, että niissä otetaan huomioon uusimmat saatavilla olevat tiedot lääkeaineen ominaisuuksista, siihen liittyvistä riskitekijöistä ja mahdollisesta hoidosta sekä siitä, että potilaita on seurattava tiiviisti.
- Ns. pahimpia mahdollisia tilanteita koskevissa tutkimuksissa saatiin tuloksia, jotka eivät täytä vaatimuksia (out of specification). Tämän vuoksi PRAC suosittelee myyntilupien ehdoksi, että myyntiluvan haltijan on tehtävä käytönaikaista stabiilisuutta koskevia tutkimuksia ja toimitettava niiden tulokset asianmukaisille kansallisille toimivaltaisille viranomaisille arvioitavaksi sovittuun määräaikaan mennessä.

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että ifosfamidia sisältävien liuosten hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa myyntilupiin hyväksytyn ehdon ja valmistetietoihin tehtäväksi sovittujen muutosten mukaisesti.

Näin ollen komitea suosittelee, että ifosfamidia sisältävien liuosten myyntilupien ehtoja muutetaan.

### **CMDh:n lausunto**

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että ifosfamidia sisältävien liuosten hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin ja edellä kuvattuihin ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

Siksi CMDh suosittelee, että ifosfamidia sisältävien liuosten myyntilupien ehtoja muutetaan.