

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Епидемиологичните проучвания предполагат повишен риск от индуцирана от ифосфамид енцефалопатия (ИЕ) с инфузионен разтвор на ифосфамид EG в сравнение с ифосфамид прах за разтвор (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)<sup>1,2</sup>. Френският национален компетентен орган (ANSM) е на мнение, че наличните данни не позволяват да се изключи възможно сходно увеличение при други форми на разтвор (т.е. разтвори и концентрати за разтвори).

Поради това на 28 февруари 2020 г. ANSM образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, която е в резултат от получените данни за проследяване на лекарствената безопасност, и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на съдържащите ифосфамид разтвори, като издаде препоръка относно това дали разрешението за употреба на тези продукти трябва да бъде запазено, изменено, временно спряно или отменено.

На 11 март 2021 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Обхватът на процедурата е ограничен до разтвори и концентрати за разтвори, наричани по-нататък общо „разтвори“.

### Цялостно резюме на научната оценка на PRAC

Ифосфамид е цитотоксично алкилиращо средство. Ифосфамид е пролекарство, което се превръща в активния метаболит ифосфамид в черния дроб чрез CYP450 хидроксилиране. Продуктите, съдържащи ифосфамид, са показани като монотерапия или в комбинация с други средства за лечение на широк спектър злокачествени заболявания при деца и възрастни.

Продуктите, съдържащи ифосфамид, са разрешени в ЕС под формата на прах за разтваряне и като разтвор или концентрат за инфузионен разтвор. Лекарствените форми на разтвор са разрешени само в Германия (IFO-клетки и IFO-клетки N) и във Франция (Ifosfamide EG). Енцефалопатията е добре известна нежелана реакция към ифосфамид, като честотите, съобщени в литературата, варират между 10 и 30 %.

При разглеждане на всички данни, подадени от ПРУ във връзка с риска от ИЕ при техните продукти, включително за качествените и токсикологичните аспекти, както и наличните в EudraVigilance данни, в литературата и от предишни проучвания, проведени във Франция за изследване на този въпрос, становището на PRAC е, че повишеният риск от ИЕ при разтворите в сравнение с праховите форми не може нито да бъде потвърден, нито изключен. Всъщност няколко проучвания предполагат повишен риск от ИЕ при Ifosfamide EG в сравнение с Holoxan, ограниченията в набора от данни не позволяват да се изключат други възможни причини за тези резултати. Освен това прегледът на качеството на лекарствените продукти не успя да установи различия, които биха могли да обяснят повишения риск, предполагаган в епидемиологичните проучвания, нито съответните разлики между разтворите във Франция и Германия. С оглед на неубедителните данни PRAC счита, че на здравните специалисти не могат да се предоставят конкретни препоръки в това отношение.

PRAC отбелязва, че рутинните мерки за минимизиране на риска в различните продуктови информации са непоследователни. Като взема предвид цялата налична информация за токсичност върху ЦНС от това активно вещество, PRAC счита, че съществуващите предупреждения трябва да

<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

се преработят, както е подходящо, за да се отразят симптомите, за които трябва да се следи, като фактът, че тази токсичност може да се прояви в рамките на няколко часа до няколко дни след прилагането. Също така трябва да се препоръча, че при развитие на токсичност на централната нервна система (ЦНС) приложението на ифосфамид трябва да бъде спряно и въпреки че симптомите могат да продължат през по-дълги периоди от време, в повечето случаи отзвучават 48 до 72 часа от прекъсването му. Въпреки това понякога възстановяването е непълно и се съобщава за фатални случаи. Трябва да се посочи, че токсичността на ЦНС изглежда зависи от дозата. Рисковите фактори следва също да бъдат преразгледани, за да отразят само онези, които са потвърдени в няколко независими проучвания: хипоалбуминемия, нарушена бъбречна функция, състояние на лошо представяне, заболяване на таза и предишни или съпътстващи лечения с нефротоксичност, включително цисплатин. Няма надеждни доказателства в подкрепа на връзката с апрепитант, но медицинските специалисти трябва да бъдат предупредени, че поради потенциала за кумулативни ефекти лекарства, действащи върху ЦНС (като антиеметици, седативи, наркотични вещества или антихистамини), трябва да се използват с особено внимание или, ако е необходимо, да бъдат преустановени в случай на ІІЕ. В заключение, медицинските специалисти трябва да бъдат посъветвани да следят строго пациентите за симптоми на ІІЕ и че метиленово синьо може да бъде обмислено за лечение и профилактика на енцефалопатия, свързана с ифосфамид.

PRAC взе под внимание дали допълнителните дейности за проследяване на лекарствената безопасност ще бъдат полезни за генериране на данни, за да се изясни този проблем. С оглед на общия размер на популацията, изложена на ифосфамид, и неговата хетерогенност обаче се счита за малко вероятно по-нататъшни проучвания да генерират данни с достатъчна надеждност, за да се опровергае еднозначно или да се потвърди диференциалният риск.

Отбеляза се обаче, че резултатите извън спецификациите (OOS) са документирани в проучванията на най-лошия случай (не по-рано от 19 месеца след освобождаването и един ден под формата на разреден разтвор), следователно от ПРУ се изисква да извърши проучвания за стабилност при употреба и да представи резултатите на съответните национални компетентни органи за оценка в рамките на договорения срок. Трябва да бъдат предложени актуализации на продуктовата информация в съответствие с резултатите от проучванията.

PRAC заключава, че съотношението полза/риск на разтворите ифосфамид остава благоприятно, при условие че в продуктовата информация са приложени одобрените промени и при условие че ПРУ провеждат проучвания за стабилност при употреба и представят резултатите на съответните национални компетентни органи за оценка в рамките на договорения срок.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за проследяване на лекарствената безопасност на съдържащите ифосфамид разтвори (вж. Приложение I).
- PRAC разгледа всички данни, предоставени от притежателите на разрешенията за употреба в писмен вид и по време на устно изслушване във връзка с риска от причинена от ифосфамид енцефалопатия при техните продукти, както и наличните данни в EudraVigilance, в литературата и от проучвания, извършени във Франция, за изследване на този въпрос.
- Въпреки че някои ретроспективни проучвания предполагат повишен риск от енцефалопатия при пациенти, лекувани с разтвори, съдържащи ифосфамид, в сравнение с

лекарствената форма на прах, PRAC счита, че такъв повишен риск при лекарствените форми на разтвори не може нито да се потвърди, нито да се изключи.

- PRAC счита също, че за да бъде известният риск от индуцирана от ифосфамид енцефалопатия подходящо минимизиран, съществуващите предупреждения трябва да бъдат преразгледани, за да се вземе предвид най-новата налична информация по отношение на характеристиките, свързаните рискови фактори и възможното лечение, както и необходимостта пациентите да бъдат внимателно наблюдавани.
- С оглед на наблюдаваните резултати извън спецификациите при т. нар. проучвания на най-лошия случай, PRAC препоръчва като условие на разрешенията за употреба ПРУ да извърши проучвания за стабилност при употреба и да представи резултатите на съответните национални компетентни органи за оценка в рамките на договорения срок.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск на разтворите, съдържащи ифосфамид, остава благоприятно при спазване на одобрените условия за издаване на разрешение за употреба и предвид одобрените изменения на продуктовата информация.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на разтворите, съдържащи ифосфамид.

#### **Становище на CMDh**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск за разтворите, съдържащи ифосфамид, остава благоприятно при спазване на измененията в продуктовата информация и описаните по-горе условия.

Поради това CMDh препоръчва изменението в условията на разрешенията за употреба на разтворите, съдържащи ифосфамид.