

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Epidemioloogilised uuringud viitasid suuremale ifosfamiidi indutseeritud entsefalopaatia (IIE) riskile Ifosfamide EG infusioonilahuse kasutamisel võrreldes ifosfamiidi lahuse pulbriga (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. Prantsusmaa riiklik pädev asutus (ANSM) oli seisukohal, et olemasolevate andmete alusel ei saa välistada võimalikku sarnast suurenemist ka muude lahuseks olevate ravimvormide korral (st lahused ja lahusekontsentraadid).

ANSM algatas 28. veebruaril 2020 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud küsimuste mõju ifosfamiidi sisaldavate lahuste kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 11. märtsil 2021 vastu soovitusel, mida arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k.

Menetlus piirub ainult lahuste ja lahusekontsentraatidega (edaspidi kokkuvõtlikult „lahused“).

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ifosfamiid on tsütotoksiline alküüliv aine. Ifosfamiid on eelaravim, mis muundub maksas CYP450 hüdroksüleerumise teel aktiivseks metaboliidiks – ifosfamiid-asoipriidiks. Ifosfamiidi sisaldavad ravimid on näidustatud ainuravimina või koos teiste ainetega mitmesuguste pahaloomuliste kasvajatate raviks lastel ja täiskasvanutel.

Ifosfamiidi sisaldavad ravimid on ELis heaks kiidetud lahustatava pulbri ja infusioonilahuse lahuse või kontsentraadina. Lahuse ravimvormid on heaks kiidetud ainult Saksamaal (IFO-cell ja IFO-cell N) ja Prantsusmaal (Ifosfamide EG). Entsefalopaatia on ifosfamiidi teadaolev kõrvaltoime, kirjanduses teatatud sagedusega 10–30%.

Võttes arvesse kõiki müügiloo hoidjate esitatud andmeid seoses nende ravimite IIE-riskiga, sealhulgas kvaliteedi ja toksikoloogia aspekte ning andmebaasi EudraVigilance, kirjanduse ja Prantsusmaal selle probleemi uurimiseks varem tehtud uuringute andmeid, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et lahuste võrdlemisel pulbriliste ravimvormidega ei saa IIE suurenenud riski kinnitada ega välistada. Kuigi mitu uuringut viitavad IIE suuremale riskile Ifosfamide EG korral võrreldes Holoxaniga, ei võimalda andmekogumite piirangud välistada nende tulemuste muid võimalikke põhjusi. Lisaks ei suudetud ravimite kvaliteedi läbivaatamisel tuvastada erinevusi, mis võiksid selgitada suuremat riski, millele viitasid epidemioloogilised uuringud, ega asjakohaseid erinevusi lahuste vahel Prantsusmaal ja Saksamaal. Mittetäielike andmete tõttu leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et sellega seoses ei saa anda konkreetseid nõuandeid tervishoiutöötajatele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et eri ravimiteabe kohased tavapärased riskivähendusmeetmed ei ole järjepidevad. Arvestades kogu kättesaadavat teavet selle toimeaine toksilisuse kohta kesknärvisüsteemile, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et olemasolevad hoiatused tuleb läbi vaadata asjakohastena, et kajastada sümptomeid, mille suhtes tuleb olla tähelepanelik, ning asjaolu, et toksilisus võib avalduda mõni tund kuni mõni päev pärast manustamist. Samuti tuleb soovitada, et kesknärvisüsteemile toksilisuse tekkimisel tuleb ifosfamiidi manustamine lõpetada. Kuigi sümptomid võivad püsida kauem, mööduvad need enamikul juhtudest 48–72 tundi pärast manustamise lõpetamist. Sellegipoolest ei pruugi paranemine mõnikord olla täielik ning on

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

teatatud ka surmlõppega juhtudest. Tuleb märkida, et toksilisus kesknärvisüsteemile näib sõltuvat annusest. Ka riskitegurid tuleb läbi vaadata, et kajastada ainult neid, mida on kinnitanud mitu sõltumatut uuringut: hüpoalbumineemia, neerutalitluse häired, väike koormustaluvus, vaagnapiirkonna haigused ja varasem või samaaegne nefrotoksiline ravi, sealhulgas tsisplatiiniga. Puuduvad usaldusväärsed tõendid, mis toetaksid seost aprepitantiga, kuigi tervishoiutöötajaid tuleb hoiatada, et sünergilise toime võimalikkuse tõttu tuleb IIE korral tuleb kesknärvisüsteemile toimivaid ravimeid (nt oksendamis- ja iiveldusvastased ained, rahustid, narkootikumid või antihistamiinid) kasutada eriti ettevaatlikult või nende kasutamine lõpetada. Tervishoiutöötajatele tuleb ka soovitada patsiente hoolikalt jälgida IIE sümptomite suhtes. Ifosfamiidiga seotud entsefalopaatiate korral võib raviks ja profülaktikaks kaalutleda metüleensinise kasutamist.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee kaalutles, kas täiendavad ravimiohutuse järelevalve tegevused oleksid kasulikud probleemi lahendamist võimaldavate andmete saamiseks. Arvestades ifosfamiidiga kokku puutuva populatsiooni kogusuurust ja heterogeensust, peeti siiski ebatõenäoliseks, et lisauuringutega saaks piisavalt usaldusväärseid andmeid, et riskide erinevust üheselt välistada või kinnitada.

Sellegipoolest märgiti, et mitteeldatavad tulemused registreeriti halvimate juhtudega uuringutes (mitte varem kui 19 kuud alates vabastamisest ja ööpäev lahjendatud lahusena). Seetõttu nõutakse, et müügiloa hoidjad teeksid kasutamisaegse stabiilsuse uuringud ja esitaksid tulemused hindamiseks asjaomasele riiklikule pädevale asutusele kokkulepitud ajakava kohaselt. Ravimiteabe ajakohastused tuleb esitada vastavalt uuringute tulemustele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et ifosfamiidi lahuste kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokku lepitud muudatused ja kui müügiloa hoidjad korraldavad kasutamisaegse stabiilsuse uuringud ning esitavad tulemused riikide pädevatele asutustele hindamiseks kokkulepitud ajakava kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles ifosfamiidi sisaldavate ravimite (vt I lisa) ravimiohutuse järelevalve andmeid;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidjate kirjalikult ja suuliste selgituste vormis esitatud andmed seoses nende ravimite korral ifosfamiidi indutseeritud entsefalopaatia riskiga ning andmebaasis EudraVigilance, kirjanduses ja selle probleemi uurimiseks Prantsusmaal tehtud uuringutest kättesaadavad andmed.
- Kuigi mõni retrospektiivne uuring viitas suuremale entsefalopaatiate tekke riskile patsientidel, keda raviti ifosfamiidi sisaldavate lahustega, võrreldes pulber-ravimvormidega, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et sellist suuremat riski lahus-ravimvormide korral ei saa kinnitada ega välistada.
- Lisaks leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ifosfamiidi indutseeritud entsefalopaatia riski piisavaks minimeerimiseks tuleb läbi vaadata olemasolevad hoiatused, et võtta arvesse uusimat kättesaadavat teavet seoses omaduste, seotud riskitegurite ja võimaliku ravi andmetega ning vajadusega patsiente hoolikalt jälgida.
- Arvestades täheldatud eeldatavatele mittevastavaid tulemusi nn halvimate juhtude uuringutes, soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee müügiloa andmise tingimusena, et müügiloa hoidjad peavad tegema kasutusaegse stabiilsuse uuringud ja esitama andmed hindamiseks asjakohasele riiklikule pädevale asutusele kokkulepitud ajakava kohaselt.

Eespool esitatud arvestades otsustas komitee, et ifosfamiidi sisaldavate lahuste kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne eeldusel, et müügilole kehtestatakse kokkulepitud tingimused ning ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused.

Seetõttu soovib komitee muuta ifosfamiidi sisaldavate lahuste müügilubade tingimusi.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Tulemusena on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et ifosfamiidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne eeldusel, et ravimiteabesse tehakse muudatused ja kehtestatakse eespool kirjeldatud tingimused.

Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm muuta ifosfamiidi sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi.