

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Atlikus epidemiologinius tyrimus, nustatyta, kad vartojant Ifosfamide EG infuzinį tirpalą kyla didesnė ifosfamido sukeltos encefalopatijos (ISE) rizika, nei vartojant ifosfamido miltelius tirpalui (Holoxon) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. Prancūzijos nacionalinė kompetentinga institucija (ANSM) laikėsi nuomonės, kad remiantis turimais duomenimis negalima atmesti galimo panašaus tokios rizikos padidėjimo galimybės vartojant kitus tirpalo formos preparatus (t. y. tirpalus ir koncentratų tirpalui).

Todėl 2020 m. vasario 28 d. ANSM, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį tirpalų, kurių sudėtyje yra ifosfamido, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti šių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar reikėtų palikti juos galioti.

2021 m. kovo 11 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvaistė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

Ši procedūra apima tik tirpalus ir koncentratų tirpalui, kurie toliau bendrai vadinami tirpalais.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Ifosfamidas yra citotoksiška alkilizuojanti medžiaga. Ifosfamidas yra provaistas, kuris, vykstant CYP450 sukeltam hidrokilinizimui, kepenyse virsta į aktyvų metabolitą ifosfamido garstyčias. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra ifosfamido, skiriami po vieną arba kartu su kitais vaistais gydant įvairias vaikų ir suaugusiųjų piktybines ligas.

Europos Sąjungoje vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra ifosfamido, įregistruoti miltelių ruošimui ir tirpalo arba koncentrato infuziniam tirpalui pavidalu. Tirpalo formos preparatai įregistruoti tik Vokietijoje (IFO-cell ir IFO-cell N) ir Prancūzijoje (Ifosfamide EG). Encefalopatija yra gerai žinoma ifosfamido sukeliama nepageidaujama reakcija; literatūroje nurodyta, kad ji pasireiškia 10–30 proc. pacientų.

Atsižvelgdamas į visus registruotojų pateiktus duomenis, susijusius su ISE rizika vartojant jų gaminamus vaistinius preparatus, įskaitant jų kokybės ir toksikologijos aspektus, taip pat duomenis, įtrauktus į EudraVigilance duomenų bazę, pateiktus literatūroje ir surinktus atliekant ankstesnius tyrimus Prancūzijoje, kuriais siekta iširti šį klausimą, PRAC laikėsi nuomonės, kad negalima nei patvirtinti, nei paneigti, kad vartojant tirpalus, pacientams kyla didesnė ISE rizika, nei vartojant miltelių formos vaistinius preparatus. Iš tiesų, nors remiantis kelių tyrimų duomenimis, vartojant Ifosfamide EG, kyla didesnė ISE rizika, nei vartojant Holoxan, dėl duomenų rinkinių trūkumų, negalima atmesti kitų priežasčių, kurios galėjo lemti tokius rezultatus. Be to, atlikus vaistinių preparatų kokybės peržiūrą, nepavyko nustatyti jokių skirtumų, kuriais būtų galima paaiškinti epidemiologiniais tyrimais nustatytą padidėjusią riziką; jokių skirtumų tarp Prancūzijoje ir Vokietijoje įregistruotų tirpalų taip pat nenustatyta. Atsižvelgdamas į jokių aiškių rezultatų nedavusius duomenis, PRAC nusprendė, kad sveikatos priežiūros specialistams negalima pateikti jokių konkrečių patarimų šiuo klausimu.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad skirtingų preparatų informaciniuose dokumentuose pateikiama nenuosekli informacija apie įprastines rizikos mažinimo priemones. Atsižvelgdamas į visą turimą informaciją apie toksinį poveikį centrinei nervų sistemai (CNS), PRAC laikėsi nuomonės, kad esamus

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

įspėjimus reikėtų atitinkamai pakoreguoti, kad į juos būtų įtraukta informacija apie simptomus, kurių galima tikėtis, nes toks toksinis poveikis gali pasireikšti ir per kelias valandas, ir per kelias dienas po vaisto suleidimo. Taip pat turėtų būti nurodyta, kad pasireiškus toksiniam poveikiui CNS, ifosfamido infuziją reikėtų nutraukti ir, nors simptomai gali išlikti ilgesnį laiką, dauguma atvejų jie praeina per 48–72 val. nuo infuzijos nutraukimo. Vis dėlto, retkarčiais simptomai išnyksta nevisiškai, taip pat gauta pranešimų apie mirties atvejus. Reikėtų nurodyti, kad atrodo, jog toksinis poveikis CNS priklauso nuo dozės. Taip pat reikėtų peržiūrėti rizikos veiksnius, kad informaciniuose dokumentuose būtų nurodyti tik tie rizikos veiksniai, kurie patvirtinti atliekant kelis nepriklausomus tyrimus: hipoalbuminemija, sutrikusi inkstų funkcija, prasta fizinė būklė, dubens srities organų liga ir anksčiau taikytas arba tuo pat metu taikomas gydymas nefrotoksiškais vaistais, įskaitant cisplatiną. Nėra jokių patikimų duomenų, kurie patvirtintų sąsają su aprepitantu, tačiau sveikatos priežiūros specialistus taip pat reikėtų įspėti, kad dėl galimo adityvaus poveikio CNS veikiantys vaistai (kaip antai antiemetikai, raminamieji, narkotikai ir antihistaminai) turi būti naudojami ypač atsargiai arba, jei būtina, pasireiškus ISE, jų vartojimą reikia nutraukti. Galiausiai sveikatos priežiūros specialistus reikėtų informuoti, kad jie turėtų atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia ISE simptomai ir kad su ifosfamidu susijusių encefalopatijų gydymui ir profilaktikai būtų galima naudoti metileno mėlynąjį.

PRAC apsvairstė, ar papildoma farmakologinio budrumo veikla būtų naudinga siekiant surinkti duomenų, kurie padėtų išsiaiškinti šį klausimą. Tačiau, atsižvelgiant į visos ifosfamidų gydomų pacientų populiacijos dydį ir heterogeniškumą, laikomasi nuomonės, kad atlikus papildomus tyrimus nepavyktų surinkti pakankamo patikimumo duomenų, kuriais remiantis būtų atmesti arba patvirtinti diferencinę riziką.

Vis dėlto atkreiptas dėmesys į tai, kad specifikacijų neatitinkantys rezultatai gauti atliekant blogiausio atvejo tyrimus (praėjus ne mažiau kaip 19 mėnesių po vaistinio preparato išleidimo ir tirpalo praskiedimo dieną), todėl reikalaujama, kad iki sutarto termino registruotojas atliktų naudojamo vaistinio preparato stabilumo tyrimus ir pateiktų rezultatus atitinkamoms nacionalinėms kompetentingoms institucijoms. Atsižvelgiant į tyrimų rezultatus, turi būti pateikti svarstyti atitinkamai atnaujinti preparato informaciniai dokumentai.

PRAC priėjo prie išvados, kad ifosfamido tirpalų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta, ir registruotojai turi iki sutarto termino atlikti naudojamų vaistinių preparatų stabilumo tyrimus ir pateikti rezultatus įvertinti atitinkamoms nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvairstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl tirpalų, kurių sudėtyje yra ifosfamido (žr. I priedą).
- PRAC peržiūrėjo visus registruotojų raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis, susijusius su ifosfamido sukeltos encefalopatijos rizika vartojant jų gaminamus vaistinius preparatus, taip pat duomenis, kurie buvo įtraukti į EudraVigilance duomenų bazę, pateikti literatūroje bei surinkti atliekant tyrimus Prancūzijoje, kuriais siekta iširti šį klausimą.
- Nors remiantis kai kurių retrospektyvinių tyrimų duomenimis, vartojant tirpalus, kurių sudėtyje yra ifosfamido, pacientams kyla didesnė encefalopatijų rizika, nei vartojant miltelių formos preparatus, PRAC laikosi nuomonės, kad tokios padidėjusios rizikos vartojant tirpalo formos preparatus negalima nei patvirtinti, nei atmesti.
- Be to, PRAC laikosi nuomonės, kad siekiant pakankamai sumažinti žinomą ifosfamido sukeltos encefalopatijos riziką, reikėtų peržiūrėti esamus įspėjimus, kad į juos būtų įtraukta turima

naujausia informacija, susijusi su charakteristikomis, susijusiais rizikos veiksniais ir galimu gydymo būdu, taip pat informacija apie tai, kad pacientus būtina atidžiai stebėti.

- Atsižvelgdamas į specifikacijų neatitinkančius rezultatus, gautus atliekant vadinamuosius blogiausio atvejo tyrimus, PRAC rekomenduoja, kaip registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygą, nustatyti, kad registruotojas privalo iki sutarto termino atlikti naudojamų vaistinių preparatų stabilumo tyrimus ir pateikti rezultatus įvertinti atitinkamoms nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad tirpalų, kurių sudėtyje yra ifosfamido, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įvykdytos sutartos registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos, o į preparato informacinius dokumentus turi būti įtraukti sutarti pakeitimai.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti tirpalų, kurių sudėtyje yra ifosfamido, registracijos pažymėjimų sąlygas.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendroms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

Dėl šios priežasties CMD(h) laikosi nuomonės, kad tirpalų, kurių sudėtyje yra ifosfamido, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau aprašytos sąlygos.

Todėl CMD(h) rekomenduoja keisti tirpalų, kurių sudėtyje yra ifosfamido, registracijos pažymėjimų sąlygas.