

**Aneks II**  
**Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Badania epidemiologiczne sugerują występowanie podwyższonego ryzyka encefalopatii indukowanej ifosfamidem (IIE) w przypadku stosowania produktu Ifosfamide EG roztwór do infuzji w porównaniu z ifosfamidem w postaci proszku do sporządzania roztworu (Holoxan; Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)<sup>1, 2</sup>. Właściwy organ krajowy we Francji (ANSM) uznał, że dostępne dane nie pozwalają wykluczyć podobnie podwyższonego ryzyka w przypadku innych produktów w postaciach użytkowych roztworu (tj. roztworów i koncentratów do sporządzania roztworów).

W dniu 28 lutego 2020 r. ANSM wszczął zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku roztworów zawierających ifosfamid oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane lub unieważnione.

W dniu 11 marca 2021 r. PRAC wydał zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Zakres procedury jest ograniczony do roztworów i koncentratów do sporządzania roztworów, zwanych dalej łącznie „roztworami”.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC**

Ifosfamid to cytotoksyczny środek alkilujący. Jest on prolekiem, który przekształca się w wątrobie w wyniku hydroksylowania przez CYP450 w aktywny metabolit — formę iperytową ifosfamidu. Produkty zawierające ifosfamid są wskazane do stosowania w monoterapii albo w skojarzeniu z innymi środkami w leczeniu różnorodnych nowotworów u pacjentów dorosłych i dzieci.

Na terenie Unii Europejskiej dopuszczone do obrotu produkty mają postać proszku do rekonstytucji oraz roztworu lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Postacie użytkowe roztworu są dopuszczone wyłącznie w Niemczech (IFO-cell oraz IFO-cell N) i we Francji (Ifosfamide EG). Encefalopatia to znane działanie niepożądane ifosfamidu, zgodnie z literaturą występujące z częstością 10–30%.

Uwzględniając całość danych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne w sprawie ryzyka IIE związanego z ich produktami, w tym dane na temat aspektów jakościowych i toksykologicznych, a także dane dostępne w bazie EudraVigilance, w literaturze i pochodzące z wcześniejszych badań prowadzonych w tym zakresie we Francji, PRAC uznał, że zwiększone ryzyko IIE w przypadku roztworów w porównaniu z postaciami użytkowymi proszku nie może zostać ani potwierdzone, ani wykluczone. Choć rzeczywiście kilka badań sugeruje wzrost ryzyka IIE w przypadku produktu Ifosfamide EG w porównaniu z produktem Holoxan, to ograniczenia zbiorów danych nie pozwalają wykluczyć innych możliwych przyczyn takich wyników. Ponadto weryfikacja jakości produktów leczniczych nie pozwoliła na zidentyfikowanie różnic, które tłumaczyłyby podwyższone ryzyko sugerowane przez badania epidemiologiczne, ani nie stwierdziła istotnych różnic między roztworami dostępnymi we Francji i w Niemczech. W świetle nierozstrzygających danych PRAC uznał, że w tym zakresie nie można przekazać pracownikom opieki zdrowotnej szczegółowych zaleceń.

PRAC zauważył, że rutynowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka, wskazane w drukach informacyjnych różnych produktów, były niespójne. Uwzględniając wszystkie dostępne informacje na

<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

temat toksycznego oddziaływania substancji czynnej na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), PRAC uznał, że należy zmienić istniejące ostrzeżenia, tak by zawierały informacje o objawach, które należy obserwować, oraz o fakcie, że działanie toksyczne może występować od kilku godzin do kilku dni po podaniu produktu. Należy także umieścić zalecenie, aby w przypadku wystąpienia objawów działania toksycznego na OUN przerwać podawanie ifosfamid, oraz informację, że występujące objawy, choć mogą utrzymywać się przez dłuższy czas, w większości przypadków ustępują w ciągu 48–72 godzin od zaprzestania podawania. Niemniej jednak sporadycznie nie dochodziło do pełnego ustąpienia takich objawów, a także zgłaszano przypadki zgonów. Należy wskazać, że działanie toksyczne na OUN wydaje się zależne od dawki. Należy także zmodyfikować czynniki ryzyka, tak by odzwierciedlały tylko te potwierdzone w kilku niezależnych badaniach: hipoalbuminemia, upośledzenie czynności nerek, niski stan sprawności, choroba narządów miednicy mniejszej lub wcześniejsze bądź jednoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych, w tym cisplatyny. Nie ma wiarygodnych dowodów na związek opisywanego działania ze stosowaniem aprepitantu, ale pracownicy opieki zdrowotnej powinni zostać ostrzeżeni, że na skutek potencjalnego działania addytywnego leki oddziałujące na OUN (np. przeciwwymiotne, uspokajające, narkotyczne lub przeciwhistaminowe) należy stosować ostrożnie, a w przypadku wystąpienia IIE przerwać ich stosowanie. Ponadto pracownikom opieki zdrowotnej należy zalecić dokładną obserwację pacjentów pod kątem objawów IIE oraz rozważenie zastosowania błękitu metylenowego w ramach leczenia i profilaktyki encefalopatii związanych z ifosfamidem.

PRAC rozważył, czy dodatkowe czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii byłyby przydatne do uzyskania danych pozwalających rozstrzygnąć dyskutowaną tu kwestię. Z uwagi jednak na ogólną wielkość populacji z ekspozycją na ifosfamid oraz jej heterogeniczność uznano za mało prawdopodobne, by dalsze badania dostarczyły dane o wiarygodności wystarczającej do definitywnego odrzucenia lub potwierdzenia występowania związku między stosowaniem leku a ryzykiem encefalopatii.

Zauważono jednak, że w badaniach najgorszego przypadku zarejestrowano wyniki poza specyfikacją (nie wcześniej niż po 19 miesiącach od zwolnienia i po dniu w przypadku rozcieńzonego roztworu), więc podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badania stabilności podczas użytkowania i przedstawić ich wyniki w ustalonym terminie właściwym organom krajowym do oceny. Należy zaproponować aktualizacje druków informacyjnych na podstawie wyników tych badań.

PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku roztworów zawierających ifosfamid pozostaje dodatni — pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian w drukach informacyjnych oraz przeprowadzenia przez podmioty odpowiedzialne badań stabilności podczas użytkowania i przedstawienia ich wyników w ustalonym terminie właściwym organom krajowym do oceny.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczęcie względem roztworów zawierających ifosfamid procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE (patrz aneks I).
- PRAC zweryfikował całość przedstawionych na piśmie i w ramach ustnych wyjaśnień przez podmioty odpowiedzialne danych dotyczących ryzyka powstania encefalopatii indukowanej ifosfamidem w związku z produktami tych podmiotów, a także dane dostępne w bazie EudraVigilance, w literaturze i pochodzące z badań na ten temat prowadzonych we Francji.
- Choć niektóre badania retrospektywne sugerują występowanie podwyższonego ryzyka encefalopatii u pacjentów leczonych roztworami zawierającymi ifosfamid — w porównaniu z postaciami użytkowymi proszku — to PRAC uznał, że takiego zwiększonego ryzyka związanego z postaciami użytkowymi roztworu nie można ani potwierdzić, ani wykluczyć.

- PRAC uznał ponadto, że w celu właściwej minimalizacji znanego ryzyka powstania encefalopatii indukowanej ifosfamidem należy zmienić istniejące ostrzeżenia, tak by uwzględniały najnowsze dostępne informacje na temat właściwości, powiązanych czynników ryzyka i możliwych sposobów leczenia, a także konieczność ścisłej obserwacji pacjentów.
- W świetle zaobserwowanych wyników poza specyfikacją w tzw. badaniach najgorszego przypadku PRAC zalecił, jako warunek utrzymania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, przeprowadzenie przez podmioty odpowiedzialne badań stabilności podczas użytkowania i przedstawienie ich wyników w ustalonym terminie właściwym organom krajowym do oceny.

W świetle powyższego Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku roztworów zawierających ifosfamid pozostaje dodatni — przy spełnieniu ustalonego warunku dotyczącego pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i wprowadzeniu ustalonych zmian w drukach informacyjnych.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów zawierających ifosfamid.

### **Opinia CMDh**

CMDh po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC zgadza się z jego ogólnymi wnioskami i uzasadnieniem zalecenia.

W rezultacie CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku roztworów zawierających ifosfamid pozostaje dodatni z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz warunków, które opisano powyżej.

W związku z tym CMDh zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu roztworów zawierających ifosfamid.