

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Studiile epidemiologice au sugerat existența unui risc crescut pentru encefalopatie indusă de ifosfamidă (EII) asociat soluției perfuzabile de ifosfamidă EG comparativ cu ifosfamida pulbere pentru soluție (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. Autoritatea națională competentă din Franța (ANSM) a considerat că datele disponibile nu permit excluderea unei creșteri potențiale similare pentru alte formulări de tip soluție (soluții și concentrate pentru soluții).

Astfel, la 28 februarie 2020, ANSM a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru soluțiile care conțin ifosfamidă și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață ale acestor produse trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Pe 11 martie 2021, PRAC a adoptat o recomandare care ulterior a fost analizată de CMD(h) în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Domeniul de aplicare a acestei proceduri este limitat la soluții și concentrate pentru soluții, denumite de acum înainte „soluții”.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Ifosfamida este un agent alchilant citotoxic. Ifosfamida este un promedicament, convertit la metabolitul activ ifosfamidă mustard la nivel hepatic prin hidroxilarea de către CYP450. Produsele care conțin ifosfamidă sunt indicate pentru utilizarea în monoterapie sau în terapie asociată cu alte medicamente în tratamentul unei game ample de malignități la copii și adulți.

Produsele care conțin ifosfamidă sunt autorizate în UE sub formă de pulbere pentru reconstituire și de soluție sau concentrat pentru soluție perfuzabilă. Formulările de tip soluție sunt autorizate numai în Germania (IFO-cell și IFO-cell N) și în Franța (Ifosfamide EG). Encefalopatia este o reacție adversă bine-cunoscută a ifosfamidei, iar valorile de frecvență raportate în literatură variază între 10 și 30 %.

Când a analizat toate datele înaintate de către DAPP corelate cu riscul de EII pentru produsele respective, inclusiv aspecte legate de calitate și toxicologie, dar și datele disponibile în baza de date EudraVigilance, în literatură și provenite din primele studii efectuate în Franța pentru a cerceta acest aspect, PRAC a considerat că riscul crescut de EII asociat soluțiilor comparativ cu formulările de tip pulbere nu putea fi nici confirmat, nici exclus. Într-adevăr, în timp ce mai multe studii sugerează un risc crescut de EII corelat cu Ifosfamida EG comparativ cu Holoxan, limitările asociate seturilor de date nu permit excluderea altor motive posibile pentru rezultatele respective. În plus, o recenzie a calității medicamentelor nu a reușit să identifice diferențe care ar putea explica riscul crescut sugerat în studiile epidemiologice, nici diferențe relevante între soluțiile din Franța și din Germania. Având în vedere datele neconcludente, PRAC a considerat că nu puteau fi oferite profesioniștilor din domeniul sănătății recomandări specifice în această privință.

PRAC a remarcat că măsurile obișnuite de reducere la minimum a riscului din diferitele informații referitoare la medicament au fost neconcordante. Având în vedere toate informațiile disponibile privind toxicitatea la nivelul SNC asociate acestei substanțe active, PRAC a considerat că atenționările existente trebuie revizuite corespunzător pentru a descrie simptomele de care trebuie să se țină cont, faptul că această toxicitate ar putea să înceapă să se manifeste în interval de câteva ore până la

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

câteva zile după administrare. De asemenea, trebuie formulată recomandarea că, în cazul apariției toxicității la nivelul sistemului nervos central (SNC), administrarea de ifosfamidă trebuie oprită și, deși este posibil ca simptomele să persiste mai mult timp, în majoritatea cazurilor aceasta se remite în interval de 48 până la 72 de ore de la oprirea administrării. Cu toate acestea, ocazional, recuperarea a fost incompletă și s-au raportat și cazuri cu rezultat fatal. Trebuie să se precizeze că toxicitatea SNC pare să fie dependentă de doză. Și factorii de risc trebuie revizuiți pentru a-i descrie numai pe cei confirmați în mai multe studii independente: hipoalbuminemie, insuficiență renală, scor de performanță redus, patologii pelvine și tratamente nefrotoxice anterioare sau concomitente care au inclus cisplatină. Nu există dovezi solide care să susțină o asociere cu aprepitant, însă profesioniștii din domeniul sănătății trebuie avertizați, de asemenea, că, din cauza potențialului de efecte aditive, medicamentele cu acțiune la nivelul SNC (cum ar fi antiemetice, sedative, narcotice sau antihistaminice) trebuie utilizate cu deosebită precauție sau, dacă este necesar, administrarea acestora trebuie oprită în cazul EII. În cele din urmă, profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să li se recomande să monitorizeze îndeaproape pacienții pentru depistarea simptomelor de EII și că albastrul de metilen poate fi avut în vedere în scop terapeutic și profilactic în encefalopatiile asociate ifosfamidei.

PRAC a analizat dacă activități suplimentare de farmacovigilență ar putea fi utile pentru a genera date care să permită elucidarea acestui aspect. Având în vedere însă dimensiunea totală a populației expuse la ifosfamidă și caracterul heterogen al acesteia, se consideră că este puțin probabil ca alte studii să genereze date suficient de solide pentru a respinge sau confirma cu certitudine un risc diferențial.

S-a precizat însă că rezultate aflate în afara limitelor intervalului specificat au fost înregistrate în studiile privind cel mai nefavorabil scenariu (nu mai devreme de 19 luni de la eliberare și o zi în soluție diluată), prin urmare i se solicită DAPP să efectueze studii privind stabilitatea în timpul utilizării și să transmită rezultatele către autoritățile naționale competente relevante pentru evaluarea în intervalul de timp convenit. Actualizări ale informațiilor referitoare la medicament trebuie propuse pe baza rezultatelor studiilor.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al soluțiilor de ifosfamidă rămâne favorabil, în condițiile în care modificările convenite ale informațiilor referitoare la medicament sunt implementate și DAPP efectuează studii privind stabilitatea în timpul utilizării și transmite rezultatele către autoritățile naționale competente relevante pentru evaluarea în intervalul de timp convenit.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, ca urmare a datelor de farmacovigilență pentru soluțiile care conțin ifosfamidă (vezi Anexa I).
- PRAC a analizat toate datele înaintate de către deținătorii autorizației de punere pe piață în scris și în timpul unei sesiuni de explicații verbale cu privire la riscul de encefalopatie indusă de ifosfamidă pentru produsele lor, dar și datele disponibile în baza de date EudraVigilance, în literatură și provenite din studii efectuate în Franța pentru a cerceta acest aspect.
- În timp ce unele studii retrospective sugerează un risc crescut de encefalopatie la pacienții tratați cu soluții care conțin ifosfamidă comparativ cu formularea de tip pulbere, PRAC consideră că un astfel de risc crescut asociat formulărilor de tip soluție nu ar putea fi nici confirmat, nici exclus.
- În plus, PRAC consideră că, pentru ca riscul cunoscut de encefalopatie indusă de ifosfamidă să fie redus la minimum în mod corespunzător, atenționările existente trebuie revizuite pentru a ține cont de cele mai recente informații care au devenit disponibile cu privire la caracteristici, la

factorii asociați de risc și la tratamentul potențial, dar și la necesitatea ca pacienții să fie monitorizați îndeaproape.

- Având în vedere rezultatele observate situate în afara limitelor intervalului specificat în așanumitele studii privind cel mai nefavorabil scenariu, PRAC recomandă drept condiție a autorizațiilor de punere pe piață ca DAPP să efectueze studii privind stabilitatea în timpul utilizării și să transmită rezultatele către autoritățile naționale competente relevante pentru evaluarea în intervalul de timp convenit.

Având în vedere cele de mai sus, Comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru soluțiile care conțin ifosfamidă rămâne favorabil sub rezerva condiției convenite pentru autorizațiile de punere pe piață și ținând cont de modificările convenite care trebuie aduse informațiilor referitoare la medicament.

În consecință, Comitetul recomandă modificarea condițiilor din autorizațiile de punere pe piață pentru soluțiile care conțin ifosfamidă.

Poziția CMD(h)

În urma analizării recomandării PRAC, CMD(h) este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

În consecință, CMD(h) consideră că raportul beneficiu-risc al soluțiilor care conțin ifosfamidă rămâne favorabil sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CMD(h) recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru soluțiile care conțin ifosfamidă.