

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Epidemioloģiskie pētījumi liecina par paaugstinātu ifosfamīda izraisītas encefalopātijas (IIE) risku, lietojot ifosfamīda EG šķīdumu infūzijām, salīdzinot ar ifosfamīda pulveri šķīduma pagatavošanai (*Holoxan*) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)<sup>1,2</sup>. Francijas valsts kompetentā iestāde (*ANSM*) uzskatīja, ka pieejamie dati neļauj izslēgt iespējamu līdzīgu palielinājumu citām šķīduma formām (proti, šķīdumiem un koncentrātiem šķīdumu pagatavošanai).

Tāpēc *ANSM* 2020. gada 28. februārī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu ierosināja procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai *PRAC* izvērtēt, kā iepriekšminētās bažas ietekmē ifosfamīdu saturošu šķīdumu ieguvumu un riska attiecību, un sniegt ieteikumu par attiecīgo reģistrācijas apliecību saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

*PRAC* 2021. gada 11. martā pieņēma ieteikumu, kuru *CMDh* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

Šīs procedūras piemērošanas joma attiecas tikai uz šķīdumiem un koncentrātiem šķīdumu pagatavošanai, turpmāk tekstā tie kopīgi dēvēti par "šķīdumiem".

### ***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Ifosfamīds ir citotoksisks alkilējošs līdzeklis. Ifosfamīds ir priekšzāles, kas CYP450 hidroksilēšanas ceļā aknās pārvēršas par ifosfamīda sinepju aktīvo metabolītu. Ifosfamīdu saturoši līdzekļi ir indicēti kā monoterapija vai lietojami kombinācijā ar citiem līdzekļiem, lai ārstētu dažādas ļaundabīgas slimības bērniem un pieaugušajiem.

Ifosfamīdu saturošas zāles ir reģistrētas ES kā pulveris šķīduma pagatavošanai un kā šķīdums vai koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Šķīduma formas ir apstiprinātas tikai Vācijā (*IFO-cell* un *IFO-cell N*) un Francijā (*Ifosfamide EG*). Encefalopātija ir labi zināma ifosfamīda blakusparādība, un literatūrā minētie biežumi svārstās no 10 līdz 30 %.

Apsverot visus reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus par IIE risku, kas saistīts ar viņu zālēm, tostarp par kvalitātes un toksikoloģijas aspektiem, kā arī datus, kas pieejami vietnē *EudraVigilance*, literatūrā un no iepriekšējiem pētījumiem, kas veikti Francijā, lai izpētītu šo jautājumu, *PRAC* uzskatīja, ka paaugstinātu IIE risku, lietojot šķīdumus, salīdzinot ar pulvera formām, nevar ne apstiprināt, ne izslēgt. Patiesi, lai gan vairāki pētījumi liecina par paaugstinātu IIE risku, lietojot *Ifosfamide EG*, salīdzinot ar *Holoxan*, datu kopu ierobežojumi neļauj izslēgt citus iespējamus šādu rezultātu iemeslus. Turklāt, pārskatot zāļu kvalitāti, nevarēja noteikt atšķirības, kas varētu izskaidrot epidemioloģiskajos pētījumos norādīto paaugstināto risku, kā arī būtiskas atšķirības starp šķīdumiem Francijā un Vācijā. Ņemot vērā nepārliciecināmos datus, *PRAC* uzskatīja, ka nekādas īpašas rekomendācijas veselības aprūpes speciālistiem šajā saistībā nevar sniegt.

*PRAC* norādīja, ka parastie riska mazināšanas pasākumi dažādos zāļu aprakstos nav konsekvēti. Ņemot vērā visu pieejamo informāciju par CNS toksicitāti, lietojot šo aktīvo vielu, *PRAC* uzskatīja, ka ir jāpārskata esošo brīdinājumu atbilstība, lai atspoguļotu simptomus, kuriem jāpievērš uzmanība, kā arī faktu, ka šī toksicitāte var izpausties kā dažu stundu, tā dažu dienu laikā pēc lietošanas. Attīstoties centrālās nervu sistēmas (CNS) toksicitātei, tiek ieteikts pārtraukt ifosfamīda lietošanu un, lai arī simptomi var saglabāties ilgāku laiku, vairumā gadījumu tie izzūd 48–72 stundu laikā pēc lietošanas pārtraukšanas. Tomēr reizēm atveseļošanās nav bijusi pilnīga, un ir ziņots arī par letāliem gadījumiem.

<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

Jānorāda, ka CNS toksicitāte, šķiet, ir atkarīga no devas. Jāpārskata arī riska faktori, lai atspoguļotu tikai tos faktorus, kuri ir apstiprināti vairākos neatkarīgos pētījumos: hipoalbuminēmija, nieru darbības traucējumi, slikts vispārējais stāvoklis, iegurņa slimība un iepriekšēja vai vienlaicīga nefrotoksiska terapija, tostarp ar cisplatīnu. Nav pārliecinošu pierādījumu par saistību ar aprepitantu, tomēr arī veselības aprūpes speciālisti jābrīdina, ka papildu iedarbības iespējamības dēļ zāles, kas iedarbojas uz CNS (piemēram, līdzekļi pret vemšanu, sedatīvie līdzekļi, narkotiskie līdzekļi vai antihistamīni), jālieto īpaši piesardzīgi vai, ja nepieciešams, IIE gadījumā to lietošana ir jāpārtrauc. Visbeidzot, veselības aprūpes speciālistiem jāiesaka rūpīgi uzraudzīt pacientus, vai nav IIE simptomu, un ka ar ifosfamīdu saistītu encefalopātiju ārstēšanā un profilaksē varētu apsvērt metilēnzilo.

*PRAC* apsvēra, vai būtu noderīgas papildu farmakovigilances darbības, lai iegūtu datus, kas ļautu noskaidrot šo jautājumu. Tomēr, ņemot vērā kopējo ifosfamīda iedarbībai pakļautās populācijas lielumu un tās neviendabīgumu, tiek uzskatīts, ka turpmāki pētījumi, visticamāk, nedos pietiekami pārliecinošus datus, lai noteikti atspēkotu vai apstiprinātu atšķirīgu risku.

Tomēr tika norādīts, ka vissliktāko gadījumu pētījumos tika reģistrēti ārpuspecifikācijas (*out-of-specification* – *OOS*) rezultāti (ne agrāk kā 19 mēnešus pēc izlaišanas un dienas atšķaidītā šķīdumā), tāpēc reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic stabilitātes lietošanas laikā pētījumi un noteiktajā termiņā jāiesniedz rezultāti novērtēšanai attiecīgajām valstu kompetentajām iestādēm. Saskaņā ar pētījumu rezultātiem jāierosina zāļu apraksta atjauninājumi.

*PRAC* secināja, ka ifosfamīda šķīdumu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek ieviestas apstiprinātās izmaiņas zāļu informācijā un ja reģistrācijas apliecības īpašnieki noteiktajā termiņā veic stabilitātes lietošanas laikā pētījumus un iesniedz rezultātus novērtēšanai attiecīgajām valstu kompetentajām iestādēm.

### ***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par ifosfamīdu saturošiem šķīdumiem (skatīt I pielikumu).
- *PRAC* pārskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieku rakstiski un mutiska paskaidrojuma laikā sniegtos datus par ifosfamīda izraisītas encefalopātijas risku saistībā ar viņu zālēm, kā arī datus, kas pieejami vietnē *EudraVigilance*, literatūrā un Francijā veiktajos pētījumos, lai izpētītu šo jautājumu.
- Lai gan daži retrospektīvie pētījumi liecina par paaugstinātu encefalopātijas risku pacientiem, kuri tiek ārstēti ar ifosfamīdu saturošiem šķīdumiem, salīdzinot ar pulvera formu, *PRAC* uzskata, ka šādu paaugstinātu risku, kas saistīts ar šķīduma formām, nevar ne apstiprināt, ne izslēgt.
- *PRAC* turklāt uzskata, ka, lai pienācīgi samazinātu zināmo ifosfamīda izraisītas encefalopātijas risku, esošie brīdinājumi būtu jāpārskata, lai ņemtu vērā jaunāko pieejamo informāciju par īpašībām, saistītajiem riska faktoriem un iespējamo ārstēšanu, kā arī nepieciešamību rūpīgi uzraudzīt pacientus.
- Ņemot vērā tā dēvēto vissliktāko gadījumu pētījumu gaitā novērotos ārpuspecifikāciju rezultātus, *PRAC* kā reģistrācijas apliecību nosacījumu iesaka reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktajā termiņā veikt stabilitātes lietošanas laikā pētījumus un iesniegt rezultātus novērtēšanai attiecīgajām valstu kompetentajām iestādēm.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka ifosfamīdu saturošo šķīdumu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek izpildīts saskaņotais nosacījums attiecībā uz reģistrācijas apliecībām un zāļu informācijā tiek ieviestas saskaņotās izmaiņas.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas ifosfamīdu saturošu šķīdumu reģistrācijas apliecību nosacījumos.

### ***CMDh* nostāja**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

*CMDh* uzskata, ka ifosfamīdu saturošu šķīdumu ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā un tiek ievēroti iepriekš aprakstītie nosacījumi.

Tāpēc *CMDh* iesaka veikt izmaiņas ifosfamīdu saturošo šķīdumu zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.