

**Anness II**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Studji epidemjoloġiċi ssuġġerew żieda fir-riskju ta' enċefalopatija indotta minn ifosfamide (IIE) b'ifosfamide EG soluzzjoni għall-infużjoni meta mqabbel ma' ifosfamide trab għal soluzzjoni (HoloXan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)<sup>1,2</sup>. L-awtorità nazzjonali kompetenti Franċiża (ANSM) kienet tal-fehma li *d-data* disponibbli ma tippermettix li tiġi eskluża żieda simili possibbli għal formulazzjonijiet ta' soluzzjonijiet oħra (jiġifieri soluzzjonijiet u konċentrati għal soluzzjonijiet).

Fit-28 ta' Frar 2020, l-ANSM tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat ta' *data* tal-farmakoviġilanza, u talbet lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq, fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom ifosfamide u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fil-11 ta' Marzu 2021 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

L-ambitu ta' din il-proċedura huwa limitat għal soluzzjonijiet u konċentrati għal soluzzjonijiet, minn hawn 'il quddiem imsejha "soluzzjonijiet".

## Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Ifosfamide huwa aġent alkilanti ċitotossiku. Ifosfamide huwa promediċina, konvertit fil-metabolita attiv ifosfamide mustard fil-fwied permezz ta' idrossilazzjoni CYP450. Il-prodotti li fihom ifosfamide huma indikati bħala aġent waħdu jew flimkien ma' sustanzi oħrajn għall-kura ta' varjetà wiesgħa ta' tumuri malinni fit-tfal u fl-adulti.

Prodotti li fihom ifosfamide huma awtorizzati fl-UE bħala trab għar-rikostituzzjoni u bħala soluzzjoni jew konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-formulazzjonijiet tas-soluzzjoni huma awtorizzati fil-Ġermanja (IFO-cell u IFO-cell N) u fi Franza (Ifosfamide EG) biss. Enċefalopatija hija reazzjoni avversa ta' ifosfamide magħrufa sew, u l-frekwenzi rrapportati fid-dokumentazzjoni huma f'firxa ta' bejn 10-30 %.

Meta titqies id-*data* kollha sottomessa mill-MAHs fir-rigward tar-riskju ta' IIE bil-prodotti tagħhom, inkluż dwar l-aspetti tal-kwalità u tat-tossikoloġija, kif ukoll *data* disponibbli fil-EudraVigilance, fid-dokumenti, u minn studji preċedenti li saru fi Franza biex jinvestigaw din il-kwistjoni, il-PRAC kien tal-fehma li riskju akbar ta' IIE bis-soluzzjonijiet meta mqabbla mal-formulazzjonijiet tat-trab la seta' jiġi kkonfermat u lanqas eskluż. Fil-fatt, filwaqt li diversi studji jissuġġerixxu żieda fir-riskju ta' IIE bl-Ifosfamide EG meta mqabbel ma' HoloXan, il-limitazzjonijiet għas-settijiet tad-*data* ma jippermettux li jiġu esklużi raġunijiet oħra possibbli għal dawk ir-riżultati. Barra minn hekk, reviżjoni tal-kwalità tal-prodotti mediċinali, ma setgħetx tidentifika differenzi li jistgħu jispjegaw iż-żieda fir-riskju ssuġġerit fl-istudji epidemjoloġiċi, u lanqas differenzi rilevanti bejn is-soluzzjonijiet fi Franza u fil-Ġermanja. Fid-dawl tad-*data* inkonklużiva, il-PRAC ikkunsidra li ma seta' jiġi pprovdut l-ebda parir speċifiku lill-HCPs f'dan ir-rigward.

Il-PRAC innota li l-miżuri ta' rutina tal-imminizzar tar-riskju fl-informazzjoni differenti dwar il-prodott ma kinux konsistenti. Filwaqt li qies l-informazzjoni kollha disponibbli dwar it-tossicità tas-CNS b'din is-sustanza attiva, il-PRAC ikkunsidra li t-twissijiet eżistenti għandhom jiġu riveduti bħala rilevanti biex jirriflettu s-sintomi li wieħed għandu joqgħod attent għalihom, il-fatt li din it-tossicità tista' tiġi kkunsidrata fi żmien ftit sigħat sa ftit ġranet wara l-għoti. Għandu jiġi rakkomandat ukoll li jekk

<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

tizviluppa tossiċità fis-sistema nervuża ċentrali (CNS), l-għoti ta' ifosfamide għandu jitwaqqaf u filwaqt li s-sintomi jistgħu jippersistu għal perjodi itwal ta' żmien, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet dan jirrisolvi fi żmien 48 sa 72 siegħa minn meta jitwaqqaf. Madankollu, xi kultant, l-irkupru ma kienx komplut u ġew irrapportati wkoll każijiet fatali. Għandu jiġi ddikjarat li t-tossiċità tas-CNS tidher li hija dipendenti fuq id-doża. Il-fatturi tar-riskju għandhom jiġu riveduti wkoll biex jirriflettu biss dawk li ġew ikkonfermati f'diversi studji indipendenti: ipoalbuminemija, funzjoni indebolita tal-kliewi, stat hażin tal-prestazzjoni, mard pelviku u trattamenti nefrotossiċi preċedenti jew konkomitanti inkluż cisplatin. L-ebda evidenza robusta ma tappoġġa assoċjazzjoni ma' aprepitant, madankollu l-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCP) għandhom jiġu mwissija li minhabba l-potenzjal għal effetti addittivi, il-mediċini li jaġixxu fuq is-CNS (bħal antiemetiċi, sedattivi, narkotiċi jew antistamini) għandhom jintużaw b'kawtela partikolari jew, jekk ikun meħtieġ, jitwaqqfu fil-każ ta' IIE. Finalment, l-HCPs għandhom jingħataw parir biex jissorveljaw mill-qrib il-pazjenti għas-sintomi ta' IIE u li methylene blue jista' jiġi kkunsidrat għall-kura u l-profilassi ta' enċefalopatiji assoċjati ma' ifosfamide.

Il-PRAC ikkunsidra jekk attivitajiet addizzjonali ta' farmakoviġilanza jkunux utli biex tiġi ġġenerata *data* li tippermetti li tiġi ċċarata din il-kwistjoni. Madankollu, fid-dawl tad-daqs globali tal-popolazzjoni esposta għal ifosfamide u l-eterogeneità tiegħu, mhux probabbli li studji ulterjuri jiġġeneraw *data* ta' robustezza suffiċjenti biex jiġi rrifjutat b'mod definittiv jew jiġi kkonfermat riskju differenzjali.

Madankollu ġie nnotat li r-riżultati barra mill-ispeċifikazzjoni (OOS) ġew irreġistrati fl-istudji tal-agħar każ (mhux qabel 19-il xahar mill-ħruġ u jum f'soluzzjoni dilwita), l-MAH huwa għalhekk meħtieġ li jwettaq studji tal-istabilità waqt l-użu u jissottometti r-riżultati lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti rilevanti għal valutazzjoni fiż-żmien miftiehem. Għandhom jiġu proposti aġġornamenti għall-informazzjoni dwar il-prodott skont ir-riżultati tal-istudji.

Il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' soluzzjonijiet ta' ifosfamide jibqa' wiehed favorevoli, sakemm il-bidliet maqgħula għall-informazzjoni tal-prodott jiġu implimentati u sakemm l-MAHs jagħmlu studji ta' stabbiltà waqt l-użu u jissottomettu r-riżultati lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti rilevanti għall-valutazzjoni fiż-żmien miftiehem.

### **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta mid-*data* tal-farmakoviġilanza għal soluzzjonijiet li fihom ifosfamide (ara Anness I).
- Il-PRAC irveveda t-totalità tad-*data* pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u waqt spjegazzjoni orali fir-rigward tar-riskju ta' enċefalopatija kkawżata minn ifosfamide bil-prodotti tagħhom, kif ukoll *data* disponibbli fil-EudraVigilance, fid-dokumenti, u minn studji mwettqa fi Franza biex tiġi investigata din il-kwistjoni.
- Filwaqt li xi studji retrospettivi jissuġġerixxu zieda fir-riskju għal enċefalopatiji f'pazjenti kkurati b'soluzzjonijiet li fihom ifosfamide meta mqabbla mal-formulazzjoni tat-trab, il-PRAC jikkunsidra li riskju miżjud bħal dan bil-formulazzjonijiet ta' soluzzjoni la jista' jiġi kkonfermat u lanqas eskluż.
- Il-PRAC jikkunsidra wkoll li sabiex ir-riskju magħruf ta' enċefalopatija kkawżata minn ifosfamide jkun minimizzat kif xieraq, it-twissijiet eżistenti għandhom jiġu riveduti biex titqies l-aħħar informazzjoni disponibbli fir-rigward tal-karatteristiċi, il-fatturi ta' riskju assoċjati u l-kura possibbli, kif ukoll il-ħtieġa li l-pazjenti jiġu ssorveljati mill-qrib.
- Fid-dawl tar-riżultati osservati barra mill-ispeċifikazzjoni fl-hekk imsejja studji tal-agħar każ, il-PRAC jirrakkomanda bħala kundizzjoni għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li l-MAH

għandu jwettaq studji dwar l-istabbiltà waqt l-użu u jissottometti r-riżultati lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti rilevanti għall-valutazzjoni fiż-żmien miftiehem.

Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' soluzzjonijiet li fihom ifosfamide jibqa' favorevoli sakemm ikun hemm qbil dwar il-kundizzjoni għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u filwaqt li jitqiesu l-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Il-Kumitat, bħala konsegwenza jirrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet li fihom ifosfamide.

### **Pożizzjoni tas-CMDh**

Wara li eżamina mill-ġdid ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Is-CMDh, bħala konsegwenza, iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' soluzzjonijiet li fihom ifosfamide jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott u għall-kundizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għalhekk, is-CMDh jirrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal soluzzjonijiet li fihom ifosfamide.