

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Data fra epidemiologiske studier tyder på, at der er en øget risiko for ifosfamid-induceret encefalopati ved Ifosfamide EG infusionsvæske, opløsning, sammenholdt med ifosfamid som pulver, opløsning (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. Den franske kompetente nationale myndighed (ANSM) var af den opfattelse, at de tilgængelige data ikke gjorde det muligt at udelukke, at det samme kunne gælde andre opløsningsformuleringer (dvs. opløsninger og koncentrat til opløsning).

På baggrund af lægemiddelovervågningsdata indledte ANSM derfor den 28. februar 2020 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for ifosfamidholdige opløsninger og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog den 11. marts 2021 en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Proceduren er begrænset til at omfatte opløsninger og koncentrat til opløsning, herefter benævnt "opløsninger".

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Ifosfamid er et cytotoxisk, alkylende stof. Ifosfamid er et *prodrug*, der konverteres til den aktive metabolit ifosfamid-senep i leveren ved CYP450-hydroxylering. Ifosfamidholdige produkter er indiceret alene eller i kombination med andre stoffer til behandling af en lang række ondartede sygdomme hos børn og voksne.

Ifosfamidholdige produkter er godkendt i EU som pulver til rekonstitution og som opløsning eller koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Opløsningsformuleringerne er kun godkendt i Tyskland (IFO-cell og IFO-cell N) og Frankrig (Ifosfamide EG). Encefalopati er en velkendt bivirkning ved ifosfamid, og hyppigheden er ifølge litteraturen 10-30 %.

Efter gennemgang af alle de data, som indehaverne af markedsføringstilladelse indsendte vedrørende risikoen for ifosfamid-induceret encefalopati ved deres produkter, herunder vedrørende kvalitet og toksikologi, samt data fra EudraVigilance-databasen, litteraturen og tidligere studier i Frankrig var PRAC af den opfattelse, at man hverken kunne bekræfte eller udelukke en øget risiko for ifosfamid-induceret encefalopati ved opløsningerne i forhold til pulverformuleringerne. Selv om adskillige studier antyder en øget risiko for ifosfamid-induceret encefalopati ved Ifosfamide EG sammenholdt med Holoxan, er det som følge af begrænsninger i datasættene ikke muligt at udelukke andre mulige grunde til disse resultater. Desuden kunne der efter en gennemgang af kvaliteten af lægemidlerne ikke konstateres forskelle, som kunne forklare den øgede risiko, som antydes i de epidemiologiske studier, ligesom der ikke kunne konstateres relevante forskelle mellem opløsningerne i Frankrig og Tyskland. I lyset af de ikkefyldstgørende data var PRAC af den opfattelse, at der ikke kan gives specifik rådgivning til sundhedspersoner i denne forbindelse.

PRAC bemærkede, at der var forskelle i de almindelige risikominimeringsforanstaltninger i produktinformationerne. På grundlag af de tilgængelige oplysninger om CNS-toksiciteten ved dette aktive stof fandt PRAC, at de eksisterende advarsler burde revideres, så de afspejler de symptomer, der skal holdes øje med, og det faktum, at toksiciteten kan vise sig i løbet af få timer til få dage efter administration. Det bør også tilrådes at afbryde administrationen af ifosfamid, hvis en patient udvikler

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

CNS-toksicitet. Selv om symptomerne kan vare i længere tid, forsvinder de i de fleste tilfælde i løbet af 48-72 timer efter afbrydelsen. Indimellem har bedringen dog været ufuldstændig, og der er også rapporteret om dødelig udgang. Det bør fremgå, at CNS-toksicitet synes at være dosisafhængig. Risikofaktorerne bør også revideres, så de kun afspejler dem, der er bekræftet i flere uafhængige studier: hypoalbuminæmi, nedsat nyrefunktion, dårlig performancestatus, underlivssygdom og tidligere eller samtidige nefrotoksiske behandlinger, herunder cisplatin. Der er ikke solid dokumentation for en forbindelse med aprepitant, men sundhedspersoner bør dog advares om, at lægemidler, der indvirker på centralnervesystemet (f.eks. antiemetika, sedativa, narkotiske stoffer og antihistaminer), som følge af potentialet for kumulerede virkninger skal anvendes med særlige forsigtighed eller, om nødvendigt, afbrydes i tilfælde af ifosfamid-induceret encefalopati. Sluttelig bør sundhedspersoner rådes til at overvåge patienterne tæt for symptomer på ifosfamid-induceret encefalopati og eventuelt anvende methylen til behandling og forebyggelse af ifosfamid-relateret encefalopati.

PRAC drøftede, hvorvidt yderligere lægemiddelovervågningstiltag ville være nyttige i forhold til at fremskaffe data, der kunne belyse denne problemstilling. I lyset af den samlede størrelse af den population, der er eksponeret for ifosfamid, og populationens heterogenitet, ansås det dog for usandsynligt, at yderligere studier kan frembringe tilstrækkeligt solide data til definitivt at udelukke eller bekræfte en forskel i risiko.

Det blev imidlertid bemærket, at der blev registreret resultater, der afveg fra de godkendte specifikationer, i *worst case*-studierne (tidligst 19 måneder efter frigivelse og en dag i fortyndet opløsning), og indehaveren af markedsføringstilladelse pålægges derfor at gennemføre studier af brugsstabiliteten og indsende resultaterne til de relevante nationale kompetente myndigheder med henblik på vurdering i henhold til den aftalte tidsplan. Produktinformationen bør opdateres i overensstemmelse med resultaterne af studierne.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for ifosfamid-opløsninger fortsat er positivt, forudsat at de aftalte ændringer i produktinformationen indføres, og forudsat, at indehaverne af markedsføringstilladelse gennemfører studier af brugsstabilitet og indsender resultaterne deraf til de relevante nationale kompetente myndigheder med henblik på vurdering i henhold til den aftalte tidsplan.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede sagen som følge af data fra bivirkningsovervågning af ifosfamidholdige opløsninger i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF (se bilag I).
- PRAC foretog en gennemgang af samtlige data, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde indsendt, og som de afgav under en mundtlig høring, i relation til risikoen for ifosfamid-induceret encefalopati ved deres produkter samt data fra EudraVigilance-databasen, litteraturen og studier, der var gennemført i Frankrig til undersøgelse af denne problemstilling.
- Selv om en række retrospektive studier tyder på en øget risiko for encefalopatier hos patienter behandlet med ifosfamidholdige opløsninger sammenholdt med pulverformuleringen, finder PRAC, at en sådan øget risiko ved opløsningsformuleringerne hverken kan bekræftes eller udelukkes.
- Med henblik på at minimere den kendte risiko for ifosfamid-induceret encefalopati er PRAC ydermere af den opfattelse, at de eksisterende advarsler bør opdateres, så de afspejler de tilgængelige oplysninger med hensyn til karakteristika, forbundne risikofaktorer og mulig behandling samt behovet for tæt overvågning af patienterne.

- I lyset af de observerede resultater, der afveg fra de godkendte specifikationer i såkaldte *worst case*-studier, anbefaler PRAC som betingelse for markedsføringstilladelse, at indehaverne af markedsføringstilladelse skal gennemføre studier af brugsstabiliteten og indsende resultaterne deraf til de relevante nationale kompetente myndigheder med henblik på vurdering i henhold til den aftalte tidsplan.

På grundlag af ovenstående vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for ifosfamidholdige opløsninger fortsat er positivt under forudsætning af, at den vedtagne betingelse for markedsføringstilladelse og de vedtagne ændringer af produktinformationen gennemføres.

PRAC anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for ifosfamidholdige opløsninger ændres.

CMDh's indstilling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

På baggrund af ovenstående vurderer CMDh, at benefit/risk-forholdet for ifosfamidholdige opløsninger fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen, og i henhold til ovennævnte betingelser.

CMDh anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for ifosfamidholdige opløsninger ændres.