

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Epidemiologische Studien deuteten auf ein erhöhtes Risiko für eine ifosfamidinduzierte Enzephalopathie (IIE) bei Ifosfamide EG-Infusionslösung im Vergleich zu Ifosfamidpulver zur Herstellung einer Lösung (Holoxan) hin (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. Die französische zuständige Behörde (ANSM) war der Ansicht, dass sich anhand der vorliegenden Daten eine mögliche ähnliche Erhöhung für andere Lösungsformulierungen (d. h. Lösungen und Konzentrate für Lösungen) nicht ausschließen ließe.

Daher leitete die ANSM am 28. Februar 2020 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis ifosfamidhaltiger Lösungen zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Der PRAC verabschiedete am 11. März 2021 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Dieses Verfahren beschränkt sich auf Lösungen und Konzentrate für Lösungen, die im Folgenden allgemein als „Lösungen“ bezeichnet werden.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Ifosfamid ist eine zytotoxische alkylierende Substanz. Ifosfamid ist ein Prodrug, das in der Leber durch CYP450-Hydroxylierung in den aktiven Metaboliten Ifosfamid-Mustard umgewandelt wird. Ifosfamidhaltige Arzneimittel sind als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen Substanzen für die Behandlung einer Vielzahl bösartiger Tumore bei Kindern und Erwachsenen indiziert.

Ifosfamidhaltige Arzneimittel sind in der EU als Pulver zur Rekonstitution und als Lösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zugelassen. Die Lösungsformulierungen sind nur in Deutschland (IFO-cell und IFO-cell N) und in Frankreich (Ifosfamide EG) zugelassen. Enzephalopathie ist eine bekannte Nebenwirkung von Ifosfamid, deren Häufigkeit in der Literatur mit 10 bis 30 % angegeben wird.

Nach Prüfung aller von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten in Bezug auf das Risiko von IIE bei ihren Arzneimitteln, einschließlich zu Qualitäts- und Toxikologieaspekten, sowie von in EudraVigilance, in der Literatur und aus in Frankreich zur Untersuchung dieses Sachverhalts durchgeführten früheren Studien vorliegenden Daten war der PRAC der Ansicht, dass ein erhöhtes Risiko von IIE bei den Lösungen im Vergleich zu den Pulverformulierungen weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte. Zwar deuten mehrere Studien auf ein erhöhtes Risiko von IIE bei Ifosfamide EG im Vergleich zu Holoxan hin, doch lassen sich aufgrund der begrenzten Datenlage andere mögliche Gründe für diese Ergebnisse nicht ausschließen. Des Weiteren konnte eine Prüfung der Qualität der Arzneimittel weder Unterschiede, die das in den epidemiologischen Studien erhöhte Risiko erklären könnten, noch Unterschiede zwischen den Lösungen in Frankreich und in Deutschland nachweisen. In Anbetracht der nicht aussagekräftigen Daten war der PRAC der Ansicht, dass dem medizinischen Fachpersonal diesbezüglich keine spezifische Empfehlung gegeben werden könne.

Der PRAC stellte fest, dass die Routinemaßnahmen zur Risikominimierung in den verschiedenen Produktinformationen uneinheitlich waren. Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Informationen

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

über die ZNS-Toxizität bei diesem Wirkstoff war der PRAC der Ansicht, dass die bestehenden Warnhinweise überarbeitet werden sollten, sofern relevant, um die Symptome, auf die man achten sollte, und die Tatsache, dass diese Toxizität innerhalb weniger Stunden bis zu einigen Tagen nach der Gabe auftreten kann, wiederzugeben. Ebenfalls sollte darauf hingewiesen werden, dass die Gabe von Ifosfamid bei Auftreten einer Toxizität im Bereich des Zentralnervensystems (ZNS) abgebrochen werden sollte und dass diese in den meisten Fällen innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach dem Absetzen verschwindet, während die Symptome über längere Zeit anhalten können. Dennoch war die Genesung mitunter unvollständig und auch Todesfälle wurden gemeldet. Es sollte angegeben werden, dass ZNS-Toxizität dosisabhängig zu sein scheint. Auch die Risikofaktoren sollten dahingehend überarbeitet werden, dass nur diejenigen wiedergegeben werden, die in mehreren unabhängigen Studien bestätigt wurden: Hypoalbuminämie, eingeschränkte Nierenfunktion, schlechter Leistungsstatus, Beckenkrankheit und vorangegangene oder gleichzeitig durchgeführte nephrotoxische Behandlungen einschließlich Cisplatin. Es liegen keine belastbaren Nachweise vor, die einen Zusammenhang mit Aprepitant untermauern, doch das medizinische Fachpersonal sollte auch gewarnt werden, dass Arzneimittel, die auf das ZNS wirken (zum Beispiel Antiemetika, Sedativa, Narkotika oder Antihistaminika) wegen des möglichen Auftretens additiver Wirkungen mit besonderer Vorsicht angewendet werden beziehungsweise bei ifosfamidinduzierter Enzephalopathie gegebenenfalls abgesetzt werden müssen. Schließlich sollte dem medizinischen Fachpersonal empfohlen werden, die Patienten engmaschig auf Symptome einer IIE zu überwachen und dass Methylenblau für die Behandlung und Prophylaxe von ifosfamidassoziierten Enzephalopathien in Betracht gezogen werden könne.

Der PRAC prüfte, ob zusätzliche Pharmakovigilanz-Tätigkeiten hilfreich wären, um Daten zu liefern, die eine Klärung dieser Frage ermöglichen. Angesichts des Gesamtumfangs der Ifosfamid ausgesetzten Bevölkerung und ihrer Heterogenität wird es jedoch als unwahrscheinlich erachtet, dass weitere Studien hinreichend solide Daten liefern, um ein Differenzialrisiko eindeutig zu widerlegen oder zu bestätigen.

Es wurde jedoch festgestellt, dass in den Worst-Case-Studien (frühestens 19 Monate ab Freigabe und ein Tag in verdünnter Lösung) außerhalb der Spezifikationen liegende Ergebnisse aufgezeichnet wurden, weshalb der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Anbruchstabilitätsstudien durchführen und deren Ergebnisse innerhalb der vereinbarten Frist den zuständigen nationalen Behörden zur Bewertung vorlegen muss. Aktualisierungen der Produktinformation sollten gemäß den Ergebnissen der Studien vorgeschlagen werden.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ifosfamidlösungen weiterhin positiv ist, sofern die vereinbarten Änderungen der Produktinformation vorgenommen werden und sofern die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Anbruchstabilitätsstudien durchführen und deren Ergebnisse innerhalb der vereinbarten Frist den zuständigen nationalen Behörden zur Bewertung vorlegen.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für ifosfamidhaltige Lösungen (siehe Anhang I).
- Der PRAC prüfte alle von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich und während einer Anhörung vorgelegten Daten in Bezug auf das Risiko einer ifosfamidinduzierten Enzephalopathie bei ihren Arzneimitteln sowie in EudraVigilance, in der Literatur und aus in Frankreich zur Untersuchung dieses Sachverhalts durchgeführten Studien vorliegende Daten.

- Während einige retrospektive Studien auf ein erhöhtes Enzephalopathierisiko bei mit ifosfamidhaltigen Lösungen behandelten Patienten im Vergleich zur Pulverformulierung hindeuten, konnte nach Ansicht des PRAC ein solches erhöhtes Risiko bei den Lösungsformulierungen weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte.
- Der PRAC ist ferner der Ansicht, dass für eine angemessene Minimierung des bekannten Risikos einer ifosfamidinduzierten Enzephalopathie die bestehenden Warnhinweise überarbeitet werden sollten, um die neuesten verfügbaren Informationen zu den Symptomen, assoziierten Risikofaktoren und einer möglichen Behandlung sowie die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der Patienten zu berücksichtigen.
- In Anbetracht der beobachteten außerhalb der Spezifikationen liegenden Ergebnisse in sogenannten Worst-Case-Studien empfiehlt der PRAC als Bedingung für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, dass die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Anbruchstabilitätsstudien durchführen und deren Ergebnisse innerhalb der vereinbarten Frist den zuständigen nationalen Behörden zur Bewertung vorlegen müssen —

ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von ifosfamidhaltigen Lösungen vorbehaltlich der vereinbarten Bedingung für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen ifosfamidhaltiger Lösungen aus.

Position der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Im Ergebnis ist die CMDh der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis ifosfamidhaltiger Lösungen vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der oben genannten Bedingungen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen ifosfamidhaltiger Lösungen.