

**Bijlage II**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Epidemiologische onderzoeken duiden op een verhoogd risico op ifosfamide-geïnduceerde encefalopathie (IIE) met Ifosfamide EG oplossing voor infusie ten opzichte van ifosfamide poeder voor oplossing (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)<sup>1,2</sup>. De Franse nationale bevoegde instantie (ANSM) was van mening dat een mogelijke vergelijkbare toename voor andere oplossingsformuleringen (d.w.z. oplossingen en concentraten voor oplossingen) op basis van de beschikbare gegevens niet kan worden uitgesloten.

Het ANSM zette daarom op 28 februari 2020 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking, en verzocht het PRAC de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van oplossingen die ifosfamide bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC stelde op 11 maart 2021 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Het toepassingsgebied van deze procedure is beperkt tot oplossingen en concentraten voor oplossingen, hierna aangeduid als 'oplossingen'.

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Ifosfamide is een cytotoxisch alkylarend middel. Ifosfamide is een prodrug die door CYP450-hydroxylatie in de lever wordt omgezet in de actieve metabool ifosfamidemosterd. Geneesmiddelen die ifosfamide bevatten zijn geïndiceerd als monotherapie of in combinatie met andere middelen voor de behandeling van een grote verscheidenheid aan maligniteiten bij kinderen en volwassenen.

Geneesmiddelen die ifosfamide bevatten, zijn in de EU goedgekeurd als poeder voor reconstitutie en als oplossing of concentraat voor oplossing voor infusie. De oplossingsformuleringen zijn alleen goedgekeurd in Duitsland (IFO-cell en IFO-cell N) en in Frankrijk (Ifosfamide EG). Encefalopathie is een bekende bijwerking van ifosfamide, en in de literatuur gemelde frequenties variëren van 10-30%.

Na bestudering van alle door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen ingediende gegevens met betrekking tot het risico op IIE bij gebruik van hun middelen, waaronder kwaliteits- en toxicologische aspecten, alsook gegevens uit EudraVigilance, uit de literatuur en uit eerdere in Frankrijk uitgevoerde onderzoeken om deze kwestie te onderzoeken, was het PRAC van oordeel dat een verhoogd risico op IIE bij gebruik van de oplossingen ten opzichte van de poederformuleringen niet kon worden bevestigd of uitgesloten. Hoewel verschillende onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op IIE voor Ifosfamide EG ten opzichte van Holoxan, kunnen vanwege beperkingen van de datasets andere mogelijke redenen voor die resultaten niet worden uitgesloten. Bovendien bracht een beoordeling van de kwaliteit van de geneesmiddelen geen verschillen aan het licht die het verhoogde risico dat uit de epidemiologische onderzoeken naar voren kwam, konden verklaren, en evenmin relevante verschillen tussen de oplossingen in Frankrijk en in Duitsland. Gezien de niet-eenduidige gegevens was het PRAC van oordeel dat er in dit verband geen specifiek advies aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg kon worden gegeven.

Het PRAC merkte op dat standaard risicobeperkende maatregelen in de productinformatie voor de verschillende producten inconsistent waren. Alle beschikbare informatie over CZS-toxiciteit bij gebruik

<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

van deze werkzame stof in aanmerking nemend, was het PRAC van oordeel dat bestaande waarschuwingen, waar relevant, moeten worden herzien door de symptomen op te nemen waarop moet worden gelet en te wijzen op het feit dat deze toxiciteit zich binnen enkele uren tot enkele dagen na toediening kan manifesteren. Tevens dient te worden geadviseerd dat bij optreden van toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel (CZS) de toediening van ifosfamide dient te worden gestaakt. De symptomen kunnen weliswaar langere tijd aanhouden, maar verdwijnen in de meeste gevallen binnen 48 tot 72 uur na stopzetting van de behandeling. Niettemin was herstel incidenteel onvolledig en zijn er ook fatale gevallen gemeld. Er moet worden vermeld dat CZS-toxiciteit dosisafhankelijk lijkt te zijn. Risicofactoren dienen ook te worden herzien zodat alleen de risicofactoren worden weergegeven die in verschillende onafhankelijke onderzoeken zijn bevestigd: hypoalbuminemie, verminderde nierfunctie, slechte prestatiestatus, bekkenziekte en eerdere of gelijktijdige nefrotoxische behandelingen, waaronder met cisplatine. Er is geen robuust bewijs ter ondersteuning van een verband met aprepitant. Professionele zorgverleners dienen echter ook te worden gewaarschuwd dat vanwege het potentieel voor additieve effecten bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die op het CZS inwerken (zoals anti-emetica, sedativa, narcotica of antihistaminica) en dat de toediening ervan indien nodig, in geval van IIE, moet worden stopgezet. Ten slotte dienen professionele zorgverleners te worden geadviseerd patiënten nauwlettend te controleren op symptomen van IIE en te overwegen methyleenblauw te gebruiken voor de behandeling en profylaxe van met ifosfamide geassocieerde encefalopathieën.

Het PRAC beoordeelde of aanvullende activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking nuttig zouden zijn om gegevens te genereren die deze kwestie kunnen ophelderen. Gezien de totale omvang van de aan ifosfamide blootgestelde populatie en de heterogeniteit ervan, wordt het echter onwaarschijnlijk geacht dat verder onderzoek gegevens zal genereren die robuust genoeg zijn om een differentieel risico met zekerheid te kunnen weerleggen of bevestigen.

Er werd echter opgemerkt dat in de worst-case-onderzoeken 'out-of-specification'-resultaten (OOS-resultaten) werden geregistreerd (niet eerder dan 19 maanden na afgifte en een dag in verdunde oplossing). De vergunninghouder is derhalve verplicht onderzoeken naar de stabiliteit tijdens gebruik uit te voeren en de resultaten binnen het overeengekomen tijdsbestek ter beoordeling in te dienen bij de desbetreffende nationale bevoegde instanties. Updates van de productinformatie dienen te worden voorgesteld in overeenstemming met de onderzoeksresultaten.

Het PRAC concludeerde dat de baten-risicoverhouding van oplossingen die ifosfamide bevatten gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd en de vergunninghouders onderzoeken naar de stabiliteit tijdens gebruik uitvoeren en de resultaten binnen het overeengekomen tijdsbestek ter beoordeling indienen bij de desbetreffende nationale bevoegde instanties.

### **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor oplossingen die ifosfamide bevatten, in aanmerking genomen (zie bijlage I);
- het PRAC heeft het geheel aan door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en tijdens een mondelinge toelichting verstrekte gegevens, alsook gegevens uit EudraVigilance, uit de literatuur en uit in Frankrijk uitgevoerde onderzoeken om deze kwestie te onderzoeken, beoordeeld in het kader van het risico op ifosfamide-geïnduceerde encefalopathie bij gebruik van hun middelen;
- hoewel enkele retrospectieve onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op encefalopathieën bij patiënten die behandeld worden met oplossingen die ifosfamide bevatten ten opzichte van

de poederformulering, is het PRAC van oordeel dat een dergelijk verhoogd risico bij gebruik van de oplossingsformuleringen niet kon worden bevestigd of uitgesloten;

- verder is het PRAC van mening dat, om het bekende risico op door ifosfamide geïnduceerde encefalopathie op passende wijze tot een minimum te beperken, de bestaande waarschuwingen dienen te worden herzien om rekening te houden met de meest recente beschikbare informatie met betrekking tot de kenmerken, hiermee in verband staande risicofactoren en mogelijke behandeling, alsook met de noodzaak patiënten nauwlettend te controleren;
- gezien de waargenomen 'out-of-specification'-resultaten van zogenaamde worst-case-onderzoeken adviseert het PRAC als voorwaarde voor de vergunningen voor het in de handel brengen dat de vergunninghouder onderzoeken naar de stabiliteit tijdens gebruik uitvoert en de resultaten binnen het overeengekomen tijdsbestek ter beoordeling indient bij de desbetreffende nationale bevoegde instanties;

gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van oplossingen die ifosfamide bevatten gunstig blijft, mits aan de overeengekomen voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen wordt voldaan, en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie;

beveelt het Comité derhalve de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van oplossingen die ifosfamide bevatten aan.

#### **Standpunt van de CMD(h)**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Het CHMP is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van oplossingen die ifosfamide bevatten gunstig blijft, mits de wijzigingen in de productinformatie en de hierboven beschreven voorwaarden worden opgenomen.

De CMD(h) doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van oplossingen die ifosfamide bevatten.