

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Des études épidémiologiques ont laissé penser que le risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide était plus élevé avec l'Ifosfamide EG en solution pour perfusion qu'avec l'ifosfamide en poudre pour solution injectable (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)<sup>1,2</sup>. L'autorité compétente nationale française (ANSM) a estimé que les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une augmentation similaire pour d'autres formulations en solution (à savoir, solutions prêtes à l'emploi et solutions à diluer).

Le 28 février 2020, l'ANSM a donc lancé une procédure résultant des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'effet des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des solutions contenant de l'ifosfamide, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le PRAC a adopté une recommandation le 11 mars 2021, qui a ensuite été examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Le champ d'application de cette procédure est limité aux solutions prêtes à l'emploi et aux solutions à diluer, couramment dénommées ci-après «solutions».

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

L'ifosfamide est un agent alkylant cytotoxique. L'ifosfamide est un «promédicament», converti par hydroxylation dans le foie par CYP450 pour donner la moutarde ifosfamide (le métabolite actif). Les produits contenant de l'ifosfamide sont indiqués en monothérapie ou en association avec d'autres agents pour le traitement d'un large éventail de tumeurs malignes chez l'enfant et l'adulte.

Les produits contenant de l'ifosfamide sont autorisés dans l'UE sous forme de poudre à reconstituer en solution et sous forme de solution prête à l'emploi ou de solution à diluer pour perfusion. Les formulations en solution ne sont autorisées qu'en Allemagne (IFO-cell et IFO-cell N) et en France (Ifosfamide EG). L'encéphalopathie est un effet indésirable bien connu de l'ifosfamide, dont la fréquence varie de 10 à 30 % d'après les données de la littérature.

Après avoir examiné toutes les données soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché se rapportant au risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide associé à leurs produits, y compris sur les aspects de la qualité et de la toxicologie, ainsi que les données disponibles dans EudraVigilance, dans la littérature, et issues d'études antérieures réalisées en France pour approfondir cette question, le PRAC a estimé qu'un sur-risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide associé aux formulations d'ifosfamide en solution par rapport aux formulations en poudre ne pouvait être ni confirmé ni exclu. En effet, alors que plusieurs études semblent indiquer que le risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide est plus important avec Ifosfamide EG qu'avec Holoxan, les limites des ensembles de données ne permettent pas d'exclure d'autres raisons de ces résultats. De plus, un examen de la qualité des médicaments n'a pas permis de relever de différences susceptibles d'expliquer le sur-risque suggéré dans les études épidémiologiques, ni de différences pertinentes entre les solutions en France et en Allemagne. Au vu des données non concluantes, le PRAC a considéré qu'aucun conseil spécifique ne pouvait être fourni aux professionnels de la santé à cet égard.

Le PRAC a noté que les mesures de minimisation des risques de routine manquaient de cohérence entre les différentes informations sur les produits. Compte tenu de toutes les informations disponibles

<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

sur la toxicité pour le système nerveux central (SNC) induite par cette substance active, le PRAC a estimé que les mises en garde existantes devaient être mises à jour, le cas échéant, afin d'inclure les symptômes à surveiller et le fait que cette toxicité peut se manifester de quelques heures à quelques jours après l'administration. Il conviendra également d'indiquer qu'en cas d'apparition d'une toxicité pour le SNC, l'administration de l'ifosfamide doit être interrompue et que même si les symptômes peuvent persister pendant plus longtemps, ils disparaissent dans la plupart des cas dans les 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement. Néanmoins, il est arrivé que le rétablissement soit incomplet, et des cas mortels ont par ailleurs été signalés. Il conviendra de préciser que la toxicité pour le SNC semble dépendre de la dose. Les facteurs de risque devront également être mis à jour pour n'inclure que ceux qui ont été confirmés dans plusieurs études indépendantes: hypoalbuminémie, insuffisance rénale, faible indice de performance, maladie pelvienne et utilisation antérieure ou concomitante de néphrotoxiques tels que le cisplatine. Aucune preuve solide ne vient étayer une association avec l'aprépitant, mais les professionnels de la santé devront également être avertis qu'en raison du risque d'effets additifs, les médicaments agissant sur le SNC (tels que les antiémétiques, les sédatifs, les narcotiques ou les antihistaminiques) doivent être utilisés avec une grande prudence et, si nécessaire, doivent être arrêtés en cas de survenue d'une encéphalopathie à l'ifosfamide. Enfin, il conviendra de conseiller aux professionnels de la santé de surveiller étroitement les patients pour détecter les symptômes d'encéphalopathie à l'ifosfamide, et d'envisager l'utilisation du bleu de méthylène pour le traitement et la prophylaxie des encéphalopathies associées à l'ifosfamide.

Le PRAC a examiné si des activités de pharmacovigilance supplémentaires seraient utiles pour générer des données permettant d'élucider cette question. Toutefois, compte tenu de la taille globale de la population exposée à l'ifosfamide et de son hétérogénéité, il est jugé peu probable que des études supplémentaires génèrent des données suffisamment robustes pour réfuter ou confirmer définitivement un risque différencié.

Il a cependant été noté que les études fondées sur le pire scénario (au plus tôt 19 mois après la libération et une journée en solution diluée) ont mis en évidence des résultats hors spécifications (OOS); le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché est donc tenu de réaliser des études de stabilité en cours d'utilisation et de soumettre les résultats aux autorités nationales compétentes concernées à des fins d'évaluation dans le délai convenu. Des mises à jour des informations sur le produit devront être proposées en fonction des résultats des études.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des solutions d'ifosfamide demeure favorable, sous réserve que les modifications des informations sur le produit convenues soient appliquées et sous réserve que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché réalisent des études de stabilité en cours d'utilisation et soumettent les résultats aux autorités nationales compétentes concernées à des fins d'évaluation dans le délai convenu.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit:

- le PRAC a pris en considération la procédure formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance pour les solutions contenant de l'ifosfamide (voir annexe I);
- le PRAC a examiné la totalité des données fournies par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché par écrit et lors d'une explication orale en lien avec le risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide associé à leurs produits, ainsi que les données disponibles dans EudraVigilance, dans la littérature, et issues d'études réalisées en France pour approfondir cette question;
- même si certaines études rétrospectives font état d'un sur-risque d'encéphalopathies chez les patients traités par des solutions contenant de l'ifosfamide par rapport à la formulation en

poudre, le PRAC considère que ce sur-risque associé aux formulations en solution ne peut être ni confirmé ni exclu;

- le PRAC considère en outre que pour minimiser de manière appropriée le risque connu d'encéphalopathie à l'ifosfamide, les mises en garde existantes devront être révisées pour tenir compte des dernières informations disponibles sur les caractéristiques, les facteurs de risque associés et le traitement éventuel, ainsi que de la nécessité de surveiller étroitement les patients;
- compte tenu des résultats hors spécifications observés dans les études fondées sur le pire scénario, le PRAC recommande comme condition aux autorisations de mise sur le marché que le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché réalise des études de stabilité en cours d'utilisation et soumette les résultats aux autorités nationales compétentes concernées à des fins d'évaluation dans le délai convenu;

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des solutions contenant de l'ifosfamide demeure favorable sous réserve de la condition d'autorisation de mise sur le marché convenue, et compte tenu des modifications des informations sur le produit convenues.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les solutions contenant de l'ifosfamide.

#### **Position du CMDh**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Par conséquent, le CMDh considère que le rapport bénéfice/risque des solutions contenant de l'ifosfamide reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Le CMDh recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des solutions contenant de l'ifosfamide.