

**Allegato II**  
**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Studi epidemiologici hanno suggerito un aumento del rischio di encefalopatia indotta da ifosfamide (IIE) con ifosfamide EG soluzione per infusione rispetto a ifosfamide polvere per soluzione (HoloXan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)<sup>1,2</sup>. L'autorità nazionale competente francese (ANSM) ha ritenuto che i dati disponibili non consentissero di escludere un possibile aumento simile per altre formulazioni in soluzione (ossia soluzioni e concentrati per soluzioni).

Il 28 febbraio 2020 l'ANSM ha pertanto avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sulla base dei dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici di soluzioni contenenti ifosfamide e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 11 marzo 2021 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

L'ambito di applicazione di questa procedura è limitato alle soluzioni e ai concentrati per soluzioni, in appresso «soluzioni».

### Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Ifosfamide è un agente alchilante citotossico. Ifosfamide è un profarmaco, trasformato a livello epatico nel metabolita attivo ifosfamide mostarda mediante idrossilazione catalizzata dal CYP450. I medicinali contenenti ifosfamide sono indicati come monoterapia o in combinazione con altri agenti nel trattamento di un'ampia varietà di neoplasie maligne nei bambini e negli adulti.

I medicinali contenenti ifosfamide sono autorizzati nell'UE sotto forma di polvere per ricostituzione e come soluzione o concentrato per soluzione per infusione. Le formulazioni in soluzione sono autorizzate solo in Germania (IFO-cell e IFO-cell N) e in Francia (Ifosfamide EG). L'encefalopatia è una reazione avversa ben nota dell'ifosfamide e la frequenza riferita in letteratura varia tra il 10% e il 30%.

Prendendo in considerazione tutti i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione al rischio di IIE associato ai loro medicinali, compresi gli aspetti qualitativi e tossicologici, nonché i dati disponibili in EudraVigilance, in letteratura, e provenienti da studi precedenti condotti in Francia per esaminare tale questione, il PRAC ha ritenuto che un aumento del rischio di IIE con le soluzioni rispetto alle formulazioni in polvere non potesse essere confermato né escluso. Infatti, anche se diversi studi suggeriscono un aumento del rischio di IIE con Ifosfamide EG rispetto a HoloXan, i limiti delle serie di dati non consentono di escludere altre possibili ragioni per questi risultati. Inoltre, un esame della qualità dei medicinali non è stato in grado di individuare differenze che potrebbero spiegare il maggiore rischio suggerito negli studi epidemiologici, né differenze rilevanti tra le soluzioni disponibili in Francia e in Germania. Alla luce dei dati non conclusivi, il PRAC ha ritenuto che non fosse possibile fornire consigli specifici agli operatori sanitari a questo riguardo.

Il PRAC ha rilevato che le attività di minimizzazione del rischio di routine nelle diverse informazioni sul prodotto erano incoerenti. Tenendo conto di tutte le informazioni disponibili sulla tossicità a carico del SNC con questo principio attivo, il PRAC ha ritenuto che le avvertenze esistenti debbano essere riviste come pertinente, in modo da riflettere i sintomi ai quali prestare attenzione e il fatto che tale tossicità possa manifestarsi entro alcune ore o alcuni giorni dalla somministrazione. Si deve inoltre raccomandare che, se si sviluppa tossicità a carico del sistema nervoso centrale (SNC), la somministrazione di ifosfamide deve essere interrotta e che, seppure i sintomi possano persistere per periodi più lunghi, nella

<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

maggior parte dei casi si risolve entro 48-72 ore dall'interruzione. Tuttavia, occasionalmente, il recupero è stato incompleto e sono stati riferiti anche casi fatali. Occorre dichiarare che la tossicità sul sistema nervoso centrale (SNC) sembra essere correlata alla dose. Anche i fattori di rischio devono essere rivisti per rispecchiare solo quelli che sono stati confermati in diversi studi indipendenti: ipoalbuminemia, alterazione della funzionalità renale, scarso performance status, malattia pelvica e trattamenti nefrotossici precedenti o concomitanti, compreso il cisplatino. Non vi sono prove solide a supporto di un'associazione con aprepitant; tuttavia, gli operatori sanitari devono anche essere avvertiti che, a causa dei potenziali effetti additivi, i farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (quali antiemetici, sedativi, narcotici o antistaminici) devono essere utilizzati con particolare cautela o, se necessario, essere interrotti in caso di IIE. Infine, occorre raccomandare agli operatori sanitari di monitorare attentamente i pazienti per rilevare i sintomi di IIE e di prendere in considerazione il blu di metilene per il trattamento e la profilassi di encefalopatie associate a ifosfamide.

Il PRAC ha valutato se ulteriori attività di farmacovigilanza potessero essere utili a generare dati che consentano di chiarire questo problema. Tuttavia, in considerazione delle dimensioni complessive della popolazione esposta a ifosfamide e della sua eterogeneità, si ritiene improbabile che ulteriori studi forniscano dati sufficientemente solidi da confutare in via definitiva o confermare un rischio differenziale.

È stato però notato che i risultati al di fuori della specifica sono stati registrati negli studi dei casi peggiori (non prima di 19 mesi dal rilascio e un giorno in soluzione diluita), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è quindi tenuto a condurre studi di stabilità durante l'uso e a presentare i risultati alle autorità nazionali competenti per la valutazione entro i termini concordati. In conformità ai risultati degli studi dovrebbero essere proposti aggiornamenti delle informazioni sul prodotto.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici delle soluzioni di ifosfamide rimane favorevole, a condizione che siano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio conducano studi di stabilità durante l'uso e presentino i risultati alle autorità nazionali competenti per la valutazione entro i termini concordati.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che

- il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE alla luce dei dati di farmacovigilanza riguardanti le soluzioni contenenti ifosfamide (v. allegato I);
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e durante una spiegazione orale in relazione al rischio di encefalopatia indotta da ifosfamide con i loro prodotti, oltre che i dati disponibili in EudraVigilance, nella letteratura, e provenienti da studi condotti in Francia per esaminare tale questione;
- sebbene alcuni studi retrospettivi suggeriscano un aumento del rischio di encefalopatie nei pazienti trattati con soluzioni contenenti ifosfamide rispetto alla formulazione in polvere, il PRAC ritiene che tale aumento del rischio con le formulazioni in soluzione non possa essere confermato né escluso;
- il PRAC ritiene inoltre che, affinché il rischio noto di encefalopatia indotta da ifosfamide sia adeguatamente ridotto, le avvertenze esistenti debbano essere riviste per tenere conto delle più recenti informazioni disponibili riguardo alle caratteristiche, ai fattori di rischio associati e alla possibile terapia, nonché della necessità che i pazienti siano attentamente monitorati;
- alla luce dei risultati osservati al di fuori della specifica nei cosiddetti studi sui casi peggiori, il PRAC raccomanda, come condizione per le autorizzazioni all'immissione in commercio, che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio conduca studi di stabilità durante l'uso e presenti i risultati alle autorità nazionali competenti per la valutazione entro i termini concordati.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di soluzioni contenenti ifosfamide rimanga favorevole, fatta salva la condizione concordata per l'autorizzazione all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, il comitato raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le soluzioni contenenti ifosfamide.

#### **Posizione del CMDh**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CMDh, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici di soluzioni contenenti ifosfamide rimanga favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e alle condizioni di cui sopra.

Pertanto, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio delle soluzioni contenenti ifosfamide.