

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los estudios epidemiológicos indicaron un mayor riesgo de encefalopatía inducida por ifosfamida (EII) con ifosfamida EG solución para perfusión que con ifosfamida en polvo para solución (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. La autoridad nacional competente francesa (ANSM) consideró que los datos disponibles no permiten descartar un posible aumento similar de otras formulaciones en solución (es decir, soluciones y concentrados para soluciones).

El 28 de febrero de 2020, la ANSM inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva n.º 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de las soluciones que contienen ifosfamida y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificarse, suspenderse o revocarse las autorizaciones de comercialización de estos productos.

El PRAC adoptó una recomendación el 11 de marzo de 2021 que a continuación fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

El alcance de este procedimiento se limita a las soluciones y los concentrados para soluciones, en lo sucesivo denominados conjuntamente «soluciones».

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La ifosfamida es un alquilante citotóxico. La ifosfamida es un profármaco que se convierte en el metabolito activo mostaza de ifosfamida en el hígado mediante hidroxilación por el CYP450. Los productos que contienen ifosfamida están indicados en monoterapia o en combinación con otros fármacos para tratar una amplia variedad de neoplasias malignas en niños y adultos.

Los productos que contienen ifosfamida están autorizados en la UE en polvo para reconstitución y en solución o concentrado para solución para perfusión. Las formulaciones en solución están autorizadas únicamente en Alemania (IFO-cell e IFO-cell N) y en Francia (ifosfamida EG). La encefalopatía es una reacción adversa bien conocida de la ifosfamida, y las frecuencias comunicadas en la bibliografía varían entre el 10 y el 30 %.

Teniendo en cuenta todos los datos presentados por los titulares de la autorización de comercialización (TAC) en relación con el riesgo de EII con sus productos, incluidos los aspectos de calidad y toxicología, así como los datos disponibles en EudraVigilance, en la bibliografía y los precedentes de estudios anteriores realizados en Francia para investigar este asunto, el PRAC consideró que no podía confirmarse ni descartarse un mayor riesgo de EII con las soluciones en comparación con las formulaciones en polvo. De hecho, aunque varios estudios indican un mayor riesgo de EII con ifosfamida EG que con Holoxan, las limitaciones de los conjuntos de datos no permiten descartar otros posibles motivos de estos resultados. Además, una revisión de la calidad de los medicamentos no pudo identificar diferencias que pudieran explicar el aumento del riesgo insinuado en los estudios epidemiológicos, ni diferencias importantes entre las soluciones de Francia y Alemania. A la vista de los datos no concluyentes, el PRAC consideró que no podía proporcionarse asesoramiento específico a los profesionales sanitarios al respecto.

El PRAC señaló que las medidas sistemáticas de minimización del riesgo recogidas en los distintos documentos de información sobre el producto eran incoherentes. Teniendo en cuenta toda la información disponible sobre la toxicidad para el SNC de este principio activo, el PRAC consideró que las advertencias existentes deben revisarse según proceda para reflejar los síntomas a los que hay que

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

prestar atención y el hecho de que esta toxicidad puede manifestarse entre pocas horas y varios días después de la administración. También se debe aconsejar la suspensión de la administración de ifosfamida si aparece toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) y, aunque los síntomas pueden persistir durante periodos más prolongados, en la mayoría de los casos se resuelven en el plazo de 48 a 72 horas después de la suspensión. No obstante, en ocasiones, la recuperación ha sido incompleta y también se han notificado casos mortales. Debe hacerse constar que la toxicidad para el SNC parece ser proporcional a la dosis. También deben revisarse los factores de riesgo para reflejar únicamente los que se han confirmado en varios estudios independientes: hipoalbuminemia, disfunción renal, estado funcional deficiente, enfermedad pélvica y tratamientos nefrotóxicos previos o concomitantes, incluido el cisplatino. No hay datos sólidos que respalden una asociación con el aprepitant, pero también hay que advertir a los profesionales sanitarios de que, debido a la posibilidad de efectos aditivos, los fármacos que actúan sobre el SNC (como antieméticos, sedantes, narcóticos o antihistamínicos) deben utilizarse con especial precaución o, si es necesario, suspenderse en caso de EII. Por último, se debe aconsejar a los profesionales sanitarios que vigilen estrechamente a los pacientes por si aparecen síntomas de EII y que se considere el uso de azul de metileno para el tratamiento y la profilaxis de las encefalopatías asociadas al uso de ifosfamida.

El PRAC evaluó la posible utilidad de otras actividades de farmacovigilancia para generar datos que permitan aclarar esta cuestión. Sin embargo, a la vista del tamaño global de la población expuesta a ifosfamida y su heterogeneidad, se considera improbable que nuevos estudios generen datos de una robustez suficiente para refutar o confirmar definitivamente un riesgo diferencial.

No obstante, se observó que los resultados al margen de la especificación (OOS) se registraron en los estudios más desfavorables (no antes de 19 meses desde la liberación y solución diluida durante un día), por lo que se solicita al TAC que realice estudios de estabilidad durante el uso y presente los resultados a las autoridades nacionales competentes pertinentes para su evaluación dentro del plazo acordado. Deben proponerse las actualizaciones pertinentes de la información sobre el producto de acuerdo con los resultados de los estudios.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de las soluciones de ifosfamida sigue siendo favorable, siempre que se apliquen los cambios acordados en la información sobre el producto y que los TAC realicen estudios de estabilidad durante el uso y presenten los resultados a las autoridades nacionales competentes pertinentes para su evaluación dentro del plazo acordado.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando lo siguiente:

- El PRAC ha tenido en cuenta el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, motivado por los datos de farmacovigilancia para las soluciones que contienen ifosfamida (ver Anexo I).
- El PRAC examinó la totalidad de los datos facilitados por los titulares de las autorizaciones de comercialización por escrito y durante una explicación oral en relación con el riesgo de encefalopatía inducida por ifosfamida asociada a sus productos, así como los datos disponibles en EudraVigilance, en la bibliografía y de los estudios realizados en Francia para investigar este asunto.
- Aunque algunos estudios retrospectivos indican un aumento del riesgo de encefalopatías en los pacientes tratados con soluciones que contienen ifosfamida en comparación con la formulación en polvo, el PRAC considera que dicho aumento del riesgo con las formulaciones en solución no puede confirmarse ni descartarse.

- El PRAC considera además que, para reducir debidamente al mínimo el riesgo conocido de encefalopatía inducida por ifosfamida, deben revisarse las advertencias existentes para tener en cuenta la información disponible más reciente sobre las características, los factores de riesgo asociados y el posible tratamiento, así como la necesidad de vigilar estrechamente a los pacientes.
- A la vista de los resultados al margen de la especificación observados en los denominados estudios en la situación más desfavorable, el PRAC recomienda como condición para las autorizaciones de comercialización que el TAC realice estudios de estabilidad durante el uso y presente los resultados a las autoridades nacionales competentes pertinentes para su evaluación dentro del plazo acordado.

Por todo lo expuesto, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de las soluciones que contienen ifosfamida sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones acordadas en las autorizaciones de comercialización, y teniendo en cuenta las modificaciones acordadas de la información sobre el producto.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de las soluciones que contienen ifosfamida.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

En consecuencia, el CMDh considera que la relación riesgo/beneficio de las soluciones que contienen ifosfamida sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones de la información sobre el producto y de las condiciones descritas anteriormente.

Por tanto, el CMDh recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de las soluciones que contienen ifosfamida.