HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 30 novembre 2011 a fait l'objet d'une audition le 28 mars 2012. L'avis définitif a été adopté le 11 avril 2012.

FERRISAT 50 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion
B/ 5 ampoules de 2 ml (CIP : 571 479-6)
B/ 10 ampoules de 2 ml (CIP : 571 480-4)
B/ 10 ampoules de 5 ml (CIP : 571 481-0)

B/2 ampoules de 10 ml (CIP : 572 922-0)
B/5 ampoules de 10 ml (CIP : 572 923-7)

Laboratoire PHARMACOSMOS

Complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran

Code ATC (2011): B03AC06 (Fer trivalent, préparations parentérales)

Liste I
Prescription hospitalière

Collectivités

Date de l'AMM : 1/10/2007 (procédure de reconnaissance mutuelle, Pays rapporteur Danemark)

Motif de la demande : nouvel examen des spécialités FERRISAT suite au recours déposé par le laboratoire, en application de l'article R.163-13 du Code de la Sécurité Sociale, après la décision des ministres d'engager une procédure de radiation des ces spécialités.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran

1.2. Indications

« Ferrisat est indiqué dans le traitement de la carence martiale dans les situations suivantes:

- Intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée du traitement martial oral
- Nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer.

Le diagnostic de la carence martiale doit être fondé sur des examens biologiques appropriés (par exemple : ferritinémie, fer plasmatique, saturation de la transferrine, pourcentage d'érythrocytes hypochromes)

Réservé aux adultes. »

1.3. Posologie

« La posologie usuelle recommandée est de 100 à 200 mg de fer, ce qui correspond à 2 à 4 ml, 2 ou 3 fois par semaine suivant le taux d'hémoglobine. Toutefois, si la situation clinique exige une reconstitution rapide des réserves en fer de l'organisme, la dose totale de Ferrisat peut être administrée en perfusion intraveineuse, sans dépasser une dose totale de 20 mg de fer/kg.

Les doses ultérieures peuvent être administrées par perfusion intraveineuse, par injection intraveineuse, par perfusion de la dose totale ou par injection dans un circuit extracorporel. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 19 décembre 2007
Inscription Collectivités

« Le rapport efficacité/effets indésirables de FERRISAT 50 mg/ml, solution injectable est important.
Le service médical rendu par FERRISAT dans le traitement de l'anémie liée à une carence martiale en cas d'intolérance démontrée aux préparations orales de fer, en cas d'inefficacité démontrée du traitement martial oral ou en cas de nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer, est important. »

Avis du 19 janvier 2011
Réévaluation du SMR

« En regard des traitements actuellement disponibles et en raison d'inquiétudes de la commission de la transparence faisant suite au rapport de pharmacovigilance, sur la tolérance de FERRISAT qui apparait moins bonne que celle de VENOFER (à niveau d'efficacité comparable), FERRISAT semble avoir des performances inférieures à celles de VENOFER et ne peut donc être maintenu sur la liste des médicaments pris en charge par la solidarité nationale. En conséquence, le service médical rendu par FERRISAT dans ses indications est insuffisant. »

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2011)

B	: Sang et organes hématopoïétiques
B03	: Préparations antianémiques
B03A	: Préparations martiales
B03A C	: Fer trivalent, préparations parentérales
B03A C06	: Complexe oxyde ferrique dextran

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Fer saccharose
VENOFER 100 mg/5 ml, solution injectable (IV)
FER MYLAN 100 mg/5 ml, solution injectable (IV), générique de VENOFER

Fer maltose
FERINJECT 50 mg/ml solution injectable pour perfusion

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

La Commission Nationale de Pharmacovigilance de l'Afssaps (CNPV) a analysé en juillet 2011 l'évolution à 1 an des risques de réactions allergiques graves avec le fer dextran (FERRISAT) comparé au complexe hydroxyde ferrique – saccharose (VENOFER) après la mise en place des mesures de minimisation des risques demandées.

Les résultats et les conclusions de la CNPV confirment les résultats du précédent rapport à savoir que les accidents allergiques sont plus fréquents et surtout plus graves avec FERRISAT qu'avec les autres spécialités de fer injectables.
En effet, le nombre des accidents immuno-allergiques enregistrés sur la base nationale de pharmacovigilance entre le 1er octobre 2009 et le 11 mars 2011, après que les prescripteurs aient été avertis des risques potentiels immuno-allergiques avec FERRISAT, ont été de 153 pour FERRISAT, de 9,1 pour VENOFER, de 11,6 pour FER MYLAN et de 25,4 pour le Fer saccharose pour 100 000 patients traités. Pendant cette même période, le taux de réactions allergiques mettant en jeu le pronostic vital a été de 48,8 avec FERRISAT, de 4,9 avec VENOFER, de 1,65 avec FER MYLAN et de 3,3 avec le fer saccharose pour 100 000 patients traités. (cf Annexe 1).

La CNPV s'est prononcée en faveur de la nécessité de contre-indiquer FERRISAT chez les femmes enceintes, compte tenu des 2 cas d'hypertonie utérine notifiés (un en France et un au Pays-Bas). La CNPV rappelle que, en raison d'un risque de mort fœtale lors de réactions allergiques, les spécialités à base de dextrans en tant que solutés de remplissage avaient été contre-indiquées chez les femmes enceintes en 1989 en France.
Par ailleurs, une réévaluation du rapport bénéfice-risque de FERRISAT et des autres spécialités de fer injectables est en cours à l'EMA. Les conclusions devraient être connues à l'automne 2012.

Les données et analyses concernant la mauvaise tolérance de FERRISAT ne viennent pas modifier les conclusions précédentes de la Commission.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

L'anémie liée à une carence martiale peut, en fonction de son intensité, conduire à une altération de la qualité de la vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de FERRISAT 50 mg/ml, solution injectable est faible.

Il existe des alternatives administrées par voie veineuse.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'anémie ferriprive.

> Intérêt de santé publique
> Le fardeau de santé publique représenté par l'anémie par carence martiale est important.
> Le besoin de disposer d'un traitement martial par voie veineuse est couvert par VENOFER.
> Au vu des données disponibles (notamment de tolérance), la spécialité FERRISAT ne présente pas d'impact supplémentaire sur la réduction de la morbidité liée à la carence martiale par rapport à VENOFER et un impact négatif ne peut être exclu.
> En conséquence il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour FERRISAT.

Au regard des traitements actuellement disponibles et en raison d'inquiétudes de la Commission de la transparence faisant suite au rapport de pharmacovigilance, sur la tolérance de FERRISAT qui apparait moins bonne que celle de VENOFER (à niveau d'efficacité comparable), FERRISAT semble avoir des performances inférieures à celles de VENOFER et ne peut donc être maintenu sur la liste des médicaments pris en charge par la solidarité nationale.
En conséquence et au regard des thérapies existantes, le service médical rendu par FERRISAT dans ses indications **reste insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale.

5.2. Recommandation de la commission de la transparence

Avis favorable à la radiation de FERRISAT de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

ANNEXE 1

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE DU 5 JUILLET 2011

III - EVOLUTION A 1 AN DU TAUX DE NOTIFICATION DES REACTIONS DE TYPE ALLERGIQUE SURVENANT AVEC LE FER-DEXTRAN (FERRISAT®) EN FRANCE - COMPARAISON AVEC LE FERSACCHAROSE (VENOFER ® ET FER MYLAN®) »

Dates de passage en Comité Technique de pharmacovigilance : 10/05/2011
Rapporteur : CRPV de Caen

Nom commercial	**FERRISAT®**	**VENOFER® FER**	**MYLAN®**
DCI	Complexe hydroxyde ferrique-dextran	Complexe hydroxyde ferrique saccharose	Complexe hydroxyde ferrique saccharose
Forme pharmaceutique	Voie IV (ampoules de 2ml et 10ml (50mg/ml) respectivement depuis mars 08 et avril 09.	Voie IV Ampoule de 100mg/5ml depuis juin 1999	Voie IV Ampoule de 100mg/5ml depuis janvier 2009
Classe pharmacologique	Préparations antianémiques B03AC06 complexe oxyde ferrique dextran	Préparations antianémiques B03AC02 oxyde de fer sucré	Préparations antianémiques B03AC02 oxyde de fer sucré
Procédure d'enregistrement	reconnaissance mutuelle (Danemark rapporteur)	nationale	nationale
Titulaire de l'AMM	HAC pharma	Vifor	Mylan
Commission de transparence (HAS)	19/01/2011 (révision) SMR insuffisant	20/11/2002 SMR important	-

1 – Introduction

Le Fer IV a pour indication les situations de carence martiale lorsque la voie orale est insuffisante ou mal tolérée (notamment chez l'insuffisant rénal chronique, mais aussi en situation pré ou post-opératoire, ou en cas de troubles de l'absorption intestinale).
L'analyse présentée au cours de cette Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) concerne l'évolution à un an du taux de notification en France des réactions allergiques avec les fers injectables (IV), et fait suite à l'analyse présentée lors de la CNPV du 26 janvier 2010 qui avait conclu à un taux de notification en France de réactions allergiques, notamment graves, nettement supérieur avec Ferrisat® comparativement au fer saccharose.

2 – Méthode

Le CRPV de Caen a interrogé la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 1er octobre 2009 au 11 mars 2011 concernant les observations évoquant une réaction allergique l'hypersensibilité immédiate pour lesquelles Ferrisat®, Venofer® ou Fer Mylan® étaient suspects. Les taux de notification ont été calculés sur la période du 01/10/2009 au 30/09/2010. Le CRPV de Caen a utilisé la même méthode d'évaluation que celle qui avait été mise en oeuvre dans le précédent rapport afin de permettre une comparaison des résultats.

3 – Résultats et Discussion

Le tableau ci-dessous résume les données de pharmacovigilance concernant le Ferrisat® en comparant les deux périodes d'analyse qui correspondent au premier rapport et au rapport actuel.

cas de BNPV + laboratoire en France	**mars 2008 jusqu'au 15/07/09**	**01/10/2009 jusqu'au 11/03/11**
nombre de cas de réactions de type allergiques	**17**	**31**
survenue dès la première perfusion	**66,6%**	**87%**
délai d'apparition des symptômes ≤10 minutes	**66,6%**	**90%**
délai d'apparition des symptômes < 1 heure	6,7%	6,5%
au cours de la perfusion mais > 1 heure	20%	3.5
après la perfusion	6,7%	0
grade de sévérité IV	0	**3%**
grade de sévérité III	**35%**	**26%**
grade de sévérité II	53%	45%
grade de sévérité I	12%	16%
évolution favorable	100%	100%
Imputabilité C3S1	**82%**	**23%**
Imputabilité C3S2	0	**71%**
Imputabilité C2S2	0	3%
Imputabilité C2S1 ou C1S1	6%	3%
Imputabilité non définie	12%	0

Le tableau suivant résume les données de pharmacovigilance concernant le Vénofer® pour la première période (de juin 1999 à juillet 2009) et le Vénofer® + le Fer Mylan® pour la seconde période (du 01/10/2009 au 11/03/2011) :

comparaison des 2 rapports pour fer saccharose	**période 1 (Venofer)**	**période 2 (Venofer + Fer Mylan)**
survenue dès la première perfusion	**66,60%**	**25,70%**
délai d'apparition des symptômes ≤10 minutes	**9,10%**	**17%**
délai d'apparition des symptômes < 1 heure	9,10%	**17%**
au cours de la perfusion mais > 1 heure	15,20%	**11%**
pendant la perfusion sans précision	0	**14%**
après la perfusion	0	**11%**
délai inconnu	**57,60%**	**28,60%**
grade de sévérité IV	0	0
grade de sévérité III	**6,10%**	**11,40%**
grade de sévérité II	51,50%	28,60%
grade de sévérité I	42,40%	20%
évolution favorable	100%	100%
Imputabilité C3S1	**45,50%**	**29%**
Imputabilité C3S2	**3%**	**11%**
Imputabilité C2S2	0	14%
Imputabilité C2S1 ou C1S1	51,50%	17%
Imputabilité non définie	0	29%

L'évolution dans le temps des taux de notification des effets indésirables allergiques avec le fer-dextran (Ferrisat®) et les complexes fer-saccharose (Venofer ® et Fer Mylan ®) peut être résumée dans le tableau suivant :

Taux de notification /100 000 patients traités	**Ferrisat 03/2008 06/2009**	**Ferrisat 10/2009 09/2010**	**Venofer® 01/1999 – 12/2000**	**Venofer 2007 +2008**	**Venofer 1999 - 02/2009**	**Venofer 10/2009 09/2010**	**Fer Mylan 10/2009 09/2010**	**Fer saccharose 10/2009 09/2010**
Réactions allergiques	**125**	**153**	**40.8 à 61**	**6.9**	**9.1**	**38,9**	**11,6**	**25,4**
Réactions allergiques avec mise en jeu du pronostic vital	**44.3**	**48.8**	**10 à 15.3**	**0.46**	**1**	**4,9**	**1,65**	**3,3**

Une relative stabilité des taux de notifications pour le Ferrisat® entre les 2 périodes d'analyse est constatée.

Le risque de réaction allergique, pouvant s'expliquer par la présence de dextran, semble être confirmé par les données de pharmacovigilance en France concernant le Ferrisat® qui sont distinctes des données concernant le fer-saccharose avec :

- Un délai d'apparition des réactions allergiques très court (inférieur ou égal à 10 minutes dans 90% des cas),
- Une réaction allergique le plus souvent dès la première injection (87%), qui amène à rappeler qu'on estime à 15% le nombre de personnes ayant des anticorps anti-dextran dans la population générale ;
- La mise en jeu du pronostic vital dans 29 % des cas avec des grades III et un cas de grade IV, alors que les réactions sévères sont moins fréquentes avec le fer-saccharose
- Un taux de notification totalement comparable aux résultats du précédent rapport.

Le profil des réactions de type allergique observées sous fer-saccharose est nettement différent avec un délai d'apparition plus long et des réactions sévères, mais qui sont cependant moins fréquentes.

Les données d'exposition en fin de grossesse confirment la réalité d'un risque foetal lié aux dextrans à travers deux observations : une observation française sévère avec choc anaphylactique maternel et hypertonie utérine avec bradycardie foetale et une observation hollandaise de décollement placentaire au décours immédiat de la perfusion de fer-dextran (Cosmofer®), ayant nécessité une césarienne en urgence. Cela parait compatible avec la libération intense de prostaglandines secondaire à l'administration de dextrans, à l'origine d'hypertonie utérine sévère.

4 – Conclusions et propositions du rapporteur

Les données présentées confirment les résultats du précédent rapport à savoir que les accidents allergiques sont plus fréquents et surtout plus graves avec le Ferrisat® qu'avec le Vénofer® ou le Fer Mylan®.

5 – Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance du 10 mai 2011

D'après les données fournies lors de cette mise à jour (un an après le dernier bilan), le risque allergique mis en évidence avec Ferrisat® demeure plus élevé qu'avec Venofer® / Fer Mylan®, en particulier en ce qui concerne les réactions mettant en jeu le pronostic vital.

6 – Données présentées par le laboratoire HAC Pharma

Le laboratoire HAC pharma a souhaité rappeler l'intérêt clinique de Ferrisat® dans la prise en charge des patients. D'après le laboratoire, l'ensemble des données montre que le respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et le bon usage de la dose test amènent à une utilisation dans des conditions de sécurité équivalentes à celles des autres fers injectables. Le maintien de Ferrisat® sur la liste des spécialités dont il faut surveiller les effets indésirables ne lui apparaissait pas justifié.

7 – Discussion et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Le président de la CNPV a précisé auprès des membres de la CNPV qu'il subsistait 2 observations pour lesquelles l'évaluation de la gravité, effectuée par le CRPV de Caen, était contestée par le laboratoire. Il a également souhaité connaître l'état d'avancement de l'étude d'utilisation française demandée au laboratoire lors de la CNPV du 26 janvier 2010. Le laboratoire n'a pas réalisé cette étude, car il avait interprété qu'elle correspondait à la présente analyse réalisée par le CRPV de Caen.

La question de la taille des dextrans dans le complexe hydroxyde ferrique-dextran que forme le Ferrisat® a été posée au laboratoire, puisque le risque allergique en dépend d'un point de vue théorique (pour rappel les solutés de remplissage dextran avaient un poids moléculaire de 40000 daltons). Le Ferrisat® est composé de dextrans de 5000 à 7000 daltons, mais ils sont regroupés autour du fer et forment des complexes de 165000 daltons. Ces données ne contredisent pas l'hypothèse du rôle du dextran dans les réactions allergiques.

Un des membres de la CNPV s'est interrogé sur le fait de savoir si le niveau de preuve obtenu avec la notification spontanée par rapport aux ventes (en France) était suffisant, et si une étude épidémiologique robuste ne s'avérait pas nécessaire pour appuyer l'argumentaire. Plusieurs membres de la CNPV ont souligné les difficultés de réalisation d'une telle étude (biais, récupération difficile des données, données rétrospectives,…) et le délai trop important pour obtenir des conclusions.

Les membres de la CNPV ont confirmé qu'il persistait en France un taux de notifications de réactions allergiques, notamment graves, supérieur avec Ferrisat® comparativement au fer saccharose. Il a été également souligné le risque d'utilisation de Ferrisat® chez la femme enceinte en raison de quelques observations de réactions allergiques accompagnées d'hypertonie utérine potentiellement grave pour le foetus. Les membres de la CNPV ont donc souhaité que le passage de ce dossier au niveau européen soit rapide compte tenu de l'importance de contre-indiquer Ferrisat® chez la femme enceinte.

Conclusions de la commission nationale :

La Commission Nationale s'est prononcée en faveur des propositions du rapporteur à savoir :

- la nécessité de contre-indiquer Ferrisat® chez les femmes enceintes, compte tenu des 2 cas d'hypertonie utérine notifiés (un en France et un au Pays-Bas). Il a été rappelé que, en raison d'un risque de mort foetale lors de réactions allergiques, les spécialités à base de dextrans en tant que solutés de remplissage avaient été contre-indiquées chez les femmes enceintes en 1989 en France.
- une demande de réévaluation du rapport bénéfice-risque du Ferrisat® au niveau européen.

L'Afssaps informera l'état membre de référence (Danemark) ainsi que les autres membres du groupe de travail européen de pharmacovigilance (PhVWP) des conclusions de la Commission Nationale lors du prochain PhVWP qui se tiendra en juillet 2011.