

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

### Résumé global de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse (voir Annexe I)

En 2011, l'Agence française du médicament (ANSM) faisait part d'inquiétudes en ce qui concerne le risque de réactions d'hypersensibilité à des produits contenant du fer administrés par voie intraveineuse, indiqués dans des situations de carence en fer lorsque la voie orale est insuffisante ou mal tolérée, en particulier chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) (hémodialyse), ainsi que dans des situations pré-ou post-opératoires, ou encore en cas de troubles de l'absorption intestinale. Ce risque est particulièrement préoccupant pour les produits contenant du fer dextran de faible poids moléculaire (LMWID), notamment chez les femmes enceintes chez qui une hypertension utérine a été observée.

Au vu de ce qui précède, le 7 décembre 2011, la France a demandé au CHMP d'évaluer, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, les inquiétudes précitées concernant l'hypersensibilité et son impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse, ainsi que de rendre un avis sur les mesures nécessaires pour assurer une utilisation sûre et efficace, et sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces produits.

Les complexes de fer concernés par cette procédure sont le gluconate de fer (gluconate ferrique de sodium), le fer saccharose, le fer dextran, le fer carboxymaltose, et le fer (III) isomaltoside 1000.

L'hypersensibilité (également appelée réactions allergiques) renvoie à des réactions indésirables produites par le système immunitaire normal, notamment aux allergies et à l'auto-immunité. Ces réactions peuvent être nocives, gênantes, voire parfois mortelles. La classification de Ring et Messmer<sup>1</sup> est l'une des façons de classer les réactions d'hypersensibilité. Selon cette définition, le grade I inclut des symptômes cutanés et/ou une réaction de légère fièvre; le grade II présente des symptômes mesurables, mais non potentiellement mortels, des réactions cardiovasculaires (tachycardie, hypotension), des troubles gastro-intestinaux (nausées) et respiratoires; les symptômes de grade III incluent le choc, des spasmes des muscles lisses potentiellement mortels (bronches, utérus); et le grade IV inclut l'arrêt cardiaque et/ou respiratoire.

Le CHMP a demandé aux titulaires de l'AMM de fournir une analyse détaillée selon la classification de Ring et Messmer dans le but d'examiner le risque de réactions allergiques.

Le CHMP a examiné toutes les données disponibles provenant d'études pré-cliniques et cliniques, des données publiées et de l'expérience après mise sur le marché concernant les réactions d'hypersensibilité dues aux médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse.

### Études pré-cliniques

Seules quelques études pré-cliniques incluant du fer dextran de bas poids moléculaire (LMWID), du fer (III) isomaltoside 1000, ont été réalisées et seules les études présentant des résultats de sécurité relatifs à l'immunogénicité ont été mentionnées dans les données présentées par les titulaires de l'AMM. Pour le fer gluconate (gluconate ferrique de sodium), un aperçu du programme de toxicologie réalisé entre les années 1970 et 1996 pour soutenir l'enregistrement d'un complexe de gluconate ferrique de sodium a été soumis. Pour le carboxymaltose ferrique ainsi que pour le fer saccharose, lors d'études animales, à la suite de l'administration d'immun-sérum contenant des anticorps anti-dextran chez des cobayes, une réaction non équivoque de la peau après l'administration de dextran (contrôle positif) a été observée. Cependant, aucune réaction cutanée n'a été observée avec l'administration de

---

<sup>1</sup> Ring, J. and Messmer, K., Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* (1977), 466-469.

carboxymaltose ferrique ou de fer saccharose. En outre, la réactivité *in vitro* sur les anticorps anti-dextran de différentes préparations autorisées, contenant du fer, administrées par voie intraveineuse, a été testée lors d'essais d'immuno-diffusion radiale inverse.

La cytotoxicité de différents complexes contenant du fer a été documentée dans la littérature. La cytotoxicité se produit tout au long de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Cette cytotoxicité est propre à différents complexes du fer; cependant, l'effet est lié à la stabilité du complexe et, par conséquent, à l'hydrate de carbone utilisé pour l'enrobage. Toutefois, la discussion des données pré-cliniques existantes n'a pas éclairci la question immunogénique et, par conséquent, ces données pré-cliniques ne permettent pas de tirer des conclusions définitives; le CHMP est parvenu à ses conclusions sur la base des données cliniques et de pharmacovigilance.

## **Efficacité clinique**

### Études cliniques

#### *Complexe d'hydroxyde de fer (III) dextran*

Seules deux études du titulaire de l'AMM ont été conduites avec un complexe d'hydroxyde de fer (III) dextran de faible poids moléculaire.

Une revue systématique des publications pertinentes a été effectuée; des études cliniques randomisées et d'autres types d'études, y compris des études non contrôlées rétrospectives et prospectives, ont été incluses si elles rapportaient des effets indésirables associés à l'utilisation de complexes de fer dextran de faible poids moléculaire (LMWID).

Au total, 33 publications rendant compte de la sécurité des LMWID ont été identifiées. La grande majorité de celles-ci concernaient des patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) et le traitement de patients subissant une hémodialyse chronique (HD). D'autres groupes de patients incluaient la nutrition parentérale totale à domicile, des patients incapables de tolérer ou de répondre au fer par voie orale, des enfants atteints de maladie inflammatoire de l'intestin (MICI), des patients atteints de cancer et des femmes enceintes. Différents schémas posologiques ont été utilisés, depuis des doses d'entretien de 100 mg dans l'hémodialyse chronique jusqu'à des doses totales de perfusion (TDI) accélérée élevées. La majorité des études étaient rétrospectives.

Dans la plupart des publications, la majorité des réactions anaphylactoides rapportées avec du LMWID étaient classées selon un grade de gravité I-II d'après la classification de Ring et Messmer. Néanmoins, un grade IV (arrêt cardiaque) a été rapporté dans une publication de Fishbane et son équipe (1966), de même qu'un total de quinze cas d'hypersensibilité (7,3 %), principalement de grade II-III, ont été rapportés pour une population hémodialysée quotidiennement (Haddad *et al*, 2009), tous étant survenus pendant la dose d'essai.

Il a été observé une incidence plus élevée d'effets indésirables (EI) totaux par patient et de l'exposition au sein du groupe LMWID comparé au groupe de fer saccharose, mais aucune différence entre le fer saccharose et le fer gluconate n'a été observée (Ganguli *et al* 2008) dans la population atteinte de MRC.

S'agissant de l'anémie ferriprive, trois publications ont fait état de l'absence de réaction anaphylactoïde.

Dans la population atteinte de maladie inflammatoire des intestins, selon Khalil *et al* (2011), 6 % des patients atteints de MICI ont présenté des réactions anaphylactoïdes (grade I-II selon Ring et Messmer).

#### *Fer (III) isomaltoside 1000*

Seulement trois études concernant le fer (III) isomaltoside 1000 ont été achevées et onze sont toujours en cours. Toutes les études ont été réalisées en appliquant un protocole n'incluant pas de dose d'essai.

Dans les études achevées, trois patients ont présenté des effets indésirables de nature allergique potentielle. Deux effets indésirables ont été inclus dans l'analyse des réactions allergiques selon la classification de Ring et Messmer à partir des études analysées ou achevées. Dans les études cliniques en cours, seules deux réactions indésirables graves ont été signalées. Ainsi, quatre cas de réactions allergiques potentiellement liés au fer (III) isomaltoside 1000 ont été décelés dans les essais. Ceci concerne environ 260 patients inclus dans des études cliniques concernant le fer (III) isomaltoside 1000 (études qui ont également évalué les paramètres de sécurité). En résumé, très peu de données sur la sécurité émanant d'études cliniques sont disponibles. Par conséquent, aucune conclusion sur la sécurité ne peut être tirée de ces études à elles seules.

#### *Gluconate ferrique de sodium*

Deux études contrôlées, l'une pivot et l'autre de soutien, ont été menées chez des adultes pour évaluer l'efficacité et la sécurité du gluconate ferrique de sodium comme traitement de première intention de l'anémie ferriprive chez des patients sous hémodialyse rénale supplémentés en érythropoïétine humaine recombinante.

Dans l'étude pivot contrôlée, 88 patients au total ont reçu du gluconate ferrique de sodium. Trois patients ont présenté des réactions allergiques entraînant l'arrêt du produit. Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients de tous les groupes de traitement étaient l'hypotension (48,7 %), des nausées (31,9 %), des vomissements (22,1 %) et des crampes. Il convient de noter que l'hypotension, les nausées, les vomissements et les crampes sont souvent des symptômes associés à l'hémodialyse. Trente-deux des 88 patients ont présenté une réaction au site d'injection.

Des publications ont également été fournies. Parmi toutes les études fournies, une seule réaction potentiellement mortelle a été rapportée (Michael, *et al* 2002). Cette réaction s'est produite chez un patient ayant des antécédents d'allergies médicamenteuses multiples, notamment d'anaphylaxie au fer dextran. En outre, seuls trois patients présentant des événements indésirables graves liés au gluconate ferrique de sodium par voie intraveineuse ont été recensés. Un de ces cas était une réaction anaphylactoïde, et un autre une probable réaction allergique grave. Il pourrait être intéressant de noter que ces patients présentaient une allergie à la pénicilline et au latex, respectivement. Le CHMP a discuté de la possibilité que les patients souffrant d'allergies (notamment d'allergies de type 1) puissent présenter un risque accru de réactions allergiques graves au fer par voie intraveineuse.

Les données fournies sur la sécurité pendant la grossesse et les troubles de l'absorption intestinale étaient très limitées. Une étude a montré que l'administration lente de gluconate ferrique de sodium a entraîné moins de réactions allergiques que si l'administration avait été effectuée sur une période de temps plus courte.

#### *Carboxymaltose ferrique*

13 134 patients au total ont été inclus dans 29 études de phase I à III sponsorisées par le titulaire de l'AMM dans différents domaines thérapeutiques (néphrologie, gynécologie, gastroentérologie, neurologie, cardiologie et anémie ferriprive), dont 6 608 ont reçu du carboxymaltose ferrique et ont été comparés à ceux recevant d'autres types de fer par voie parentérale.

Au cours de ces études, 36 événements d'hypersensibilité survenant chez 35 patients ont été rapportés.

Le titulaire de l'AMM a rapporté que 25 événements étaient liés au carboxymaltose ferrique (20 grade I, 2 grade II, 2 grade III et 1 grade IV), 2 événements n'étaient probablement pas liés au carboxymaltose ferrique (1 grade II et 1 grade IV), 9 événements n'étaient pas liés au carboxymaltose ferrique (6 grade I, 1 grade II et 2 grade III). Tous les patients se sont rétablis suite à l'événement d'hypersensibilité. Pour un patient, l'épisode d'hypersensibilité a eu lieu après la première et la seconde injection. Aucune réponse à la dose ni aucune relation à la méthode d'administration (injection d'un bolus non dilué par rapport à une perfusion diluée) n'ont été observées pour les événements d'hypersensibilité.

#### *Fer saccharose*

Vingt-deux études cliniques ont été présentées. Plus de 8 000 patients ont été inclus/traités dans tous les bras de ces essais cliniques, dont près de la moitié (N = 4 048) a reçu du fer saccharose soit comme produit de test soit comme thérapie de référence (comparateur). D'autres patients du groupe de contrôle ont été regroupés avec ceux recevant d'autres préparations contenant du fer par voie intraveineuse (N = 3 364), du fer par voie orale (N = 887), un placebo (N = 256) ou des soins médicaux standard [(SMS), N=159]. Certaines études portaient uniquement sur le fer saccharose, certaines études incluaient un placebo ou un bras de soins médicaux standard, et d'autres utilisaient un autre principe actif comme comparateur.

Selon la classification de Ring et Messmer, vingt patients ont guéri sans séquelle et un cas (grade I, 1 patient) était en cours de guérison au moment du dernier suivi. Selon l'algorithme de Ring & Messmer, 15 cas non graves ont tous été codés en grade I ou grade II. Les 6 cas graves ont été rapportés comme 1 cas de grade I, 2 cas de grade III et 3 cas de grade IV. La fréquence des événements liés à l'hypersensibilité rapportés avec du fer saccharose lors d'essais cliniques analysés (0,27 %) était considérablement moins importante que le risque d'événements d'hypersensibilité pour les populations générales respectives (1,2 à 16,8 %).

#### Expérience après mise sur le marché

Les principales données de sécurité utilisées dans l'évaluation et les conclusions du CHMP étaient des données après mise sur le marché pour tous les complexes.

#### *Complexe d'hydroxyde de fer (III) dextran*

Entre l'autorisation de mise sur le marché et le 29 février 2012, 587 études de cas au total ont été reçues, soit un taux de notification des effets indésirables du médicament de 0,003 % (ce qui correspond à 1 093 études de cas pour 100 000 patients-jours). La majorité des cas ont été qualifiés de graves (366/587; 62 %).

168 cas (28,6 %) au total, dont 147 graves, ont été rapportés avec un événement primaire appartenant aux troubles du système immunitaire selon la classe de systèmes d'organes (SOC). Tous les cas au sein de la classe de systèmes d'organes ont été classés selon la classification de Ring et Messmer.

La majorité des cas ont été classés en grade III (53 %), suivis du grade II (32 %). Pour les rapports classés en grade III, le terme le plus fréquemment rapporté était «choc anaphylactique» et l'issue de ces cas a été soit «guérison», «non guérison» (1 cas seulement) ou «inconnu» (8 cas). Six cas (4 %) ont été classés en grade IV [2 chocs anaphylactiques rapportés conduisant à une issue fatale et 4 chocs anaphylactiques conduisant à un arrêt cardiaque (tous les patients ont complètement guéri)].

Pour certains cas (108 sur 168), le délai d'apparition de la réaction a été rapporté. Dans environ 90 % des cas pour lesquels le délai d'apparition a été rapporté, la réaction est survenue dans les 10 premières minutes suivant l'administration, et pour près d'un tiers des cas, pendant la dose d'essai. Dans un cas seulement, l'apparition de la réaction a été qualifiée de tardive (apparition une journée après). Un traitement anti-allergique a été rapporté dans 94 cas sur 168.

Tous les cas graves rapportés avec un événement primaire autre qu'un trouble du système immunitaire ont été examinés selon les critères de la terminologie commune aux événements indésirables (CTCAE) de grade III-V afin de ne pas contrôler de réactions allergiques potentielles graves (n=219 cas supplémentaires).

Lors du classement de tous les cas n'ayant pas été rapportés comme des réactions immunitaires, selon le CTCAE, environ 20 % ont été classés en grade III. La grande majorité des cas n'ont pas pu être évalués en tant que réactions allergiques potentiellement graves.

Six cas ont été classés en grade V et tous ont abouti à une issue fatale due à un arrêt cardiaque, une hypotension, ou une insuffisance circulatoire.

#### *Fer (III) isomaltoside 1000*

En date du 29 février 2012, un total de 26 rapports de cas concernant l'hypersensibilité ont été reçus, soit un taux de notification des effets indésirables de 0,02 %.

La majorité des cas rapportés étaient des cas graves et cinq cas ont été rapportés avec un événement primaire relevant des troubles du système immunitaire. Parmi ces derniers, un a été qualifié de non grave et quatre de graves.

Selon la classification de Ring et Messmer, trois cas ont été classés en réactions anaphylactoïdes de grade II et un cas en grade III. Dans deux cas, aucun symptôme n'a été signalé et il n'a pas été précisé si le traitement de la réaction avait été fourni, ni si le délai d'apparition était différent du jour de l'événement rapporté, ce qui a rendu le classement de ces événements difficile. Les cinq patients ont présenté un rétablissement complet.

En conclusion, 26 rapports spontanés au total ont été reçus avec le fer (III) isomaltoside 1000. Parmi ceux-ci, 17 ont été jugés graves, cinq notamment relevant des troubles du système immunitaire, tel que mentionné ci-dessus. Parmi eux, 3 ont été classés comme des réactions anaphylactoïdes. Deux de ces 3 réactions anaphylactoïdes sont survenues chez des patients atteints de la maladie de Crohn.

#### *Fer gluconate (gluconate ferrique de sodium)*

Les analyses suivantes ont été effectuées sur des cas spontanés ou sollicités, médicalement confirmés ou non, enregistrés jusqu'au 15 décembre 2011. Seuls les cas dans lesquels le gluconate ferrique de sodium a été administré par voie parentérale ont été pris en compte. 1 649 cas au total, dont 546 cas graves et 1 103 non graves correspondant à 6 179 effets indésirables ont été enregistrés.

En ce qui concerne les réactions allergiques, un total de 846 cas/1524 effets indésirables/événements indésirables ont été identifiés dont environ la moitié des cas étaient graves et la moitié n'étaient pas graves.

Le gluconate de sodium ferrique a été prescrit principalement pour le traitement de l'anémie ferriprive et rarement pour le traitement de l'anémie pendant la grossesse.

Parmi les 20 patients ayant présenté une réaction de grade IV, six (6) patients sont décédés. Parmi ces 6 patients, 5 sont décédés d'une réaction non allergique quelques jours après la dernière injection (par exemple, complications d'une amputation, choc septique, complications d'une maladie broncho-

pulmonaire, rhabdomyolyse et embolie pulmonaire). Un patient souffrant d'allergies antérieures et de complications NOS graves après l'administration de dextran, a reçu un surdosage de gluconate ferrique de sodium et est décédé d'un infarctus du myocarde aigu, le jour même de la perfusion de gluconate ferrique de sodium.

Parmi les 20 patients qui ont présenté une réaction anaphylactique de grade IV, 35 % (7/20) avaient des antécédents de réactions d'hypersensibilité. Cela corrobore la conclusion selon laquelle chez les patients souffrant d'allergies connues et atteints de maladies immunitaires ou inflammatoires (par exemple, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde), le risque de réactions d'hypersensibilité est augmenté.

Dans environ un tiers du total des cas (223/846), les patients se sont rétablis à l'arrêt du médicament. Dans les 3 % des cas où le gluconate ferrique de sodium a été ré-administré, les patients ont subi le même type d'effets indésirables, principalement des réactions allergiques sans aggravation des symptômes. Seul 1 patient a présenté une aggravation des symptômes à la réintroduction du gluconate ferrique de sodium: réaction cutanée mineure au site de perfusion puis hypotension, syncope, nausées et vomissements lors de la 2<sup>e</sup> administration. Tous ces patients se sont rétablis à l'arrêt du produit.

Les femmes enceintes comptaient parmi les cas ayant présenté des réactions d'hypersensibilité. 19 femmes enceintes ont présenté au moins une réaction anaphylactique. Ces 19 patientes ont guéri à l'arrêt du gluconate ferrique de sodium avec ou sans traitement correctif. La plupart d'entre elles ont reçu une seule perfusion. Dans environ 80 % des cas, l'issue de la grossesse était inconnue. Cependant, en raison d'une exposition très limitée au gluconate ferrique de sodium *in utero*, le risque pour le nouveau-né de développer une anomalie semble improbable.

Parmi les 846 cas de réactions allergiques recensés, 55 patients (6,5 %) ont reçu une dose d'essai de gluconate ferrique de sodium avant la première perfusion IV. La dose d'essai ne semble pas empêcher la survenue de réactions graves. En outre, une dose de test pourrait donner au prescripteur un faux sentiment de sécurité, laissant entendre qu'une réaction allergique est peu probable.

#### *Carboxymaltose ferrique*

Jusqu'au 31 décembre 2011, un total de 236 cas liés à l'hypersensibilité ont été identifiés, pour une exposition totale de 393 160 patients-années. Cela correspond à un taux de fréquence des événements d'hypersensibilité de 0,060 %, ce qui est inférieur au taux de fréquence déterminé lors des essais cliniques.

L'analyse de la gravité des cas d'hypersensibilité après mise sur le marché a montré que 33 des 178 cas graves ont dû être hospitalisés, 31 des 178 cas graves étaient de nature potentiellement mortelle, parmi lesquels 6 patients présentaient des antécédents d'allergie. Un cas mortel a également été rapporté.

La majorité des effets indésirables liés à l'hypersensibilité (26,1 %) s'est produite entre 5 à 30 minutes après le traitement par carboxymaltose ferrique, suivie de près par des effets indésirables liés à l'hypersensibilité survenant lors de la perfusion/de l'injection (15,9 %).

Il ne semble pas y avoir une tendance constante, une dose prévisionnelle ni un débit de perfusion en relation avec le risque de survenue de ces événements et, par ailleurs, des doses individuelles plus élevées ne semblent pas être corrélées à une augmentation de la fréquence ou de la gravité des événements.

En conclusion, les données après mise sur le marché sont en conformité avec le profil de sécurité connu du carboxymaltose ferrique. Un total de 236 cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés (principalement de grade I et II). Un total de 34 cas de grade III (14,4 %) et 2 de grade IV

(0,8 %) ont été rapportés. Parmi ces derniers, tous les patients se sont rétablis. Un cas mortel a également été rapporté.

#### *Fer saccharose*

Un total de 317 cas d'hypersensibilité ont été identifiés à partir de la base de données du titulaire de l'AMM; ces cas concernaient 13 824 369 patients-années (date de fin de la période de référence: 31 décembre 2011). La majorité des patients étaient de sexe féminin.

Dans 8 cas parmi les 51 cas au total de nature potentiellement mortelle (15,7 %; 8/51 cas, un cas qualifié de grade IV), le patient présentait des antécédents allergiques. La prédisposition à une allergie ou à un asthme connu peut entraîner une réaction plus grave.

La dose précédant immédiatement les événements, d'après la base de données des essais cliniques et celle des données de sécurité après mise sur le marché, est très variable. Aucun schéma cohérent ni aucune dose prévisionnelle n'apparaissent et les doses individuelles les plus élevées ne semblent pas être corrélées à l'augmentation de la fréquence ou de la gravité des événements.

Il n'y a aucun schéma cohérent, aucune dose prévisionnelle, ni aucune relation d'administration en rapport avec la survenue de ces événements et, par ailleurs, des doses individuelles plus élevées ne semblent pas être corrélées à une augmentation de la fréquence ou de la gravité des événements.

La majorité des événements liés à l'hypersensibilité (15,1 %) ont eu lieu entre 1 heure et 24 heures après le traitement avec du fer saccharose, suivis de près par les événements liés à l'hypersensibilité survenus entre 5 et 30 minutes (13,9 %).

En conclusion, concernant les données après mise sur le marché, 317 cas d'hypersensibilité ont été rapportés (taux de fréquence de 0,0022 %). D'après les résultats connus, la plupart des patients ont guéri sans séquelle (94,8 %). Selon le titulaire de l'AMM, sur 9 cas mortels de réactions d'hypersensibilité rapportées, six (1,9 %, 6/317) ont été considérés comme étant liés.

#### Dose d'essai

Pour certains des produits évalués contenant du fer administrés par voie parentérale, il est recommandé d'administrer une dose d'essai avant l'administration finale. Étant donné que les données du rapport après mise sur le marché ont montré qu'une dose d'essai réussie peut donner aux professionnels chargés de l'administration du produit un faux sentiment de sécurité, aucune dose d'essai ne doit être appliquée. Au lieu de cela, il convient de faire preuve de prudence dans chaque administration de fer, même dans les cas d'administrations répétées. En conclusion, le CHMP a recommandé qu'aucune dose d'essai ne soit administrée pour aucun des produits contenant du fer et administré par voie intraveineuse.

### **Mesures de réduction des risques et autres activités de pharmacovigilance**

En ce qui concerne les mesures de minimisation des risques, le CHMP a considéré qu'il était nécessaire de veiller à ce que toutes les informations pertinentes pour une utilisation sûre de ces produits soient appliquées pour les produits autorisés et a donc convenu du libellé de toutes les sections pertinentes portant sur le risque de réactions d'hypersensibilité, y compris de celles consacrées à la grossesse.

Le CHMP a approuvé une communication directe aux professionnels de santé (DHPC), dans le but de leur faire part des résultats du présent examen et de leur communiquer la méthode d'administration de ces produits mise à jour, dans un environnement où sont présents un personnel qualifié et des équipements pour la réanimation ainsi que pour mettre en évidence le risque de réactions d'hypersensibilité.

En outre, le CHMP a demandé aux titulaires de l'AMM de soumettre des évaluations cumulatives annuelles des études de cas d'hypersensibilité, de tous les cas mortels et tous les cas de grossesse, ainsi que les données d'utilisation annuelles. Cette recommandation a également été conseillée par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) lors de la consultation demandée par le CHMP.

Le CHMP a également convenu de la nécessité de mettre à jour le plan de gestion des risques pour les produits en ayant déjà un; pour les médicaments qui ne disposent pas d'un plan de minimisation des risques de l'UE, le CHMP demande aux TMM d'en soumettre un.

En outre, le PRAC a demandé à ce que le protocole d'une étude de sécurité après mise sur le marché (PASS) soit soumis dans la présentation du plan de gestion des risques, afin de mieux caractériser les problèmes de sécurité liés aux réactions d'hypersensibilité. Cette recommandation a également été conseillée par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) lors de la consultation demandée par le CHMP.

Enfin, le CHMP a demandé que du matériel pédagogique pour les prescripteurs et pour les patients, mettant en évidence les risques et les mises en garde de réactions d'hypersensibilité (par exemple, une liste de contrôle à mettre en œuvre au niveau national), soit inclus dans le plan de gestion des risques.

### **Conclusion générale**

Le Comité a examiné toutes les données disponibles provenant des études pré-cliniques, cliniques, des données publiées, de l'expérience après mise sur le marché sur la sécurité des médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse portant sur les réactions d'hypersensibilité.

Étant donné que les conclusions de cette évaluation ont été principalement tirées des données après mise sur le marché, la différenciation entre ces complexes de fer en termes de réactions d'hypersensibilité n'a pas pu être identifiée. Ainsi, les conclusions du CHMP sont applicables à tous les complexes de fer évalués dans le présent renvoi.

Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse et évalués est favorable, les bénéfices continuant à être supérieurs aux risques dans le traitement de la carence en fer lorsque la voie orale est insuffisante ou mal tolérée. En outre, le CHMP a adopté d'autres modifications concernant l'information sur les produits, les activités de pharmacovigilance supplémentaires et les mesures de minimisation du risque pour faire face au risque d'événements d'hypersensibilité chez tous les patients, ce qui inclut l'administration pendant la grossesse. Concernant la grossesse plus particulièrement, étant donné que le fer par voie orale peut être bien toléré au cours du premier trimestre de grossesse, le CHMP a recommandé que les complexes de fer par voie intraveineuse ne soient pas administrés aux femmes enceintes dans les premiers mois. Dans les stades ultérieurs de la grossesse, les préparations de fer par voie intraveineuse peuvent être administrées, mais après un examen attentif des risques encourus par la mère et le fœtus. Les patients ayant des allergies connues et souffrant de maladies immunitaires ou inflammatoires (par exemple, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde) peuvent voir leur risque augmenter lors de l'administration de ces produits, leur état pouvant s'aggraver à moins que les bénéfices ne soient jugés supérieurs aux risques pour ces patients. Tous ces complexes de fer doivent être administrés dans un environnement doté d'un personnel capable de reconnaître et de traiter les réactions d'hypersensibilité et où des moyens de réanimation sont disponibles. Une surveillance étroite des signes d'hypersensibilité pendant et au moins 30 minutes après chaque administration par voie intraveineuse d'un produit contenant du fer est également recommandée.

Le CHMP a conclu que les informations sur la dose d'essai ne sont pas appropriées, car elles peuvent donner un faux sentiment de sécurité aux professionnels de santé.

Le CHMP a approuvé une communication directe aux professionnels de santé (DHPC), dans le but de partager les résultats de la présente étude.

Le CHMP a également convenu que les titulaires de l'AMM doivent soumettre une évaluation cumulative annuelle des études de cas d'hypersensibilité, de tous les cas mortels et de tous les cas de grossesse, ainsi que les données d'utilisation, en utilisant les mêmes dates de fin de période de référence des données, la même définition de l'exposition, la même définition de l'événement et la classification de la gravité selon Ring et Messmer. Les titulaires de l'AMM doivent aussi modifier leur plan de gestion des risques, fournir le protocole d'une étude de sécurité post-AMM (PASS) au sein du plan de gestion des risques afin de caractériser les problèmes de sécurité liés aux réactions d'hypersensibilité, et fournir du matériel pédagogique pour les prescripteurs et les patients. Ce dernier doit également être inclus dans le plan de gestion des risques, en soulignant les risques et les avertissements portant sur les réactions d'hypersensibilité.

### **Rapport bénéfice/risque**

Le Comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse dans les situations de carence en fer, lorsque le fer par voie orale n'est pas suffisant ou toléré, reste positif dans des conditions normales d'utilisation, sous réserve des restrictions, avertissements, modifications des informations du produit, d'activités de pharmacovigilance supplémentaires et de mesures de minimisation du risque acceptées.

### **Motifs de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

Considérant que

- Le Comité a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse.
- Le Comité a examiné toutes les données disponibles provenant d'études pré-cliniques, cliniques, d'études pharmaco-épidémiologiques, des publications, de l'expérience après mise sur le marché sur la sécurité des préparations à base de fer administrées par voie intraveineuse en ce qui concerne les réactions d'hypersensibilité.
- Le Comité est d'avis que les bénéfices des médicaments à base de fer administrés par voie intraveineuse continuent à l'emporter sur les risques dans le traitement des situations de carences en fer lorsque la voie orale est insuffisante ou mal tolérée.
- Le Comité a en outre souligné que les médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse doivent être administrés uniquement par un personnel formé à évaluer et gérer les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et lorsque des moyens de réanimation sont immédiatement accessibles. Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes d'hypersensibilité pendant et au moins 30 minutes après chaque administration d'un produit à base de fer administré par voie intraveineuse.
- Le Comité a estimé que le risque d'hypersensibilité est augmenté chez les patients ayant des allergies connues (y compris des allergies médicamenteuses) et chez les patients atteints de maladies immunitaires ou inflammatoires (par exemple, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde), ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'asthme grave,

d'eczéma ou d'autres allergies atopiques. Chez ces patients, les produits à base de fer administrés par voie intraveineuse ne doivent être utilisés que si le bénéfice est jugé clairement supérieur au risque potentiel.

- Le Comité a estimé que, compte tenu des données de sécurité actuellement disponibles, afin de maintenir un rapport bénéfice-risque favorable, ces médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse doivent être contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de ces produits, ainsi que chez les patients ayant fait des réactions allergiques à d'autres produits contenant du fer administrés par voie parentérale. En outre, le CHMP a souligné que ces produits ne doivent pas être administrés aux femmes enceintes durant le premier trimestre de grossesse; le traitement doit être limité au deuxième ou au troisième trimestres de grossesse, si le bénéfice l'emporte clairement sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.
- Le Comité a conclu qu'il était nécessaire de mettre en place de nouvelles mesures de réduction des risques, notamment l'information aux patients et aux professionnels de santé. Le rapport annuel cumulatif portant sur les réactions d'hypersensibilité doit être effectué par tous les titulaires de l'AMM de ces produits. En outre, le CHMP a demandé la conduite d'un PASS afin de mieux évaluer le risque pour la sécurité des réactions d'hypersensibilité, ainsi que le développement de matériels pédagogiques adéquats pour les patients et les prescripteurs.

En conséquence, le Comité a conclu que le rapport bénéfice-risque de médicaments contenant du fer administrés par voie intraveineuse dans les situations de carence en fer, lorsque le fer par voie orale n'est pas suffisant ou toléré, reste positif dans des conditions normales d'utilisation, sous réserve des restrictions, des avertissements, des modifications des informations du produit, des activités de pharmacovigilance supplémentaires et des mesures de minimisation du risque acceptées.