



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 décembre 2007

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)

Laboratoire PHARMACOSMOS

complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran

Date de l'AMM : 1^{er} octobre 2007 (procédure européenne de reconnaissance mutuelle)

Liste I

Prescription hospitalière

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran

1.2. Indication

« 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 (Cf RCP)

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 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

VENOFER 100 mg/5 ml, solution injectable (IV)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier déposé est uniquement bibliographique.

Trois études cliniques ouvertes ont été effectuées dans l'insuffisance rénale (Fishbane¹1995, Besarab² 1999, Auerbach³ 1998). Ces études sont de qualité méthodologique insuffisante

¹ Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. Am J Kidney Dis 1995;26:41-6

(études ouvertes, faibles effectifs, critère principal mal défini), et ne sont donc pas prises en compte.

Une quatrième étude (Auerbach⁴ 2004) a été présentée. Cette étude randomisée et ouverte a comparé 4 groupes de patients ayant une anémie liée à une chimiothérapie anticancéreuse.

Les patients recevaient :

- soit aucune supplémentation en fer,
- soit du sulfate de fer par voie orale (325 mg x 2 par jour),
- soit FERRISAT par voie IV en bolus de 100 mg répété chaque semaine jusqu'à administration de la dose totale calculée,
- soit FERRISAT par voie IV en 1 seule injection de la dose totale (calculée en fonction du poids et du taux initial d'hémoglobine)

Tous les patients recevaient également une dose fixe d'érythropoïétine de 40 000 U par semaine.

La durée de la surveillance était de 6 semaines.

Le critère principal était la variation du taux d'hémoglobine entre le taux le plus élevé obtenu au cours de l'étude et le taux initial.

Cent cinquante sept patients ont été inclus. Les résultats présentés dans le tableau n°1 montrent une différence significative entre l'amélioration des taux d'hémoglobine obtenus avec chacun des protocoles d'administration IV par rapport à l'absence de supplémentation ou à une supplémentation par voie orale.

Tableau n°1 : résultats de l'étude d'Auerbach (2004)

	Aucune supplémentation	Voie orale	FERRISAT en bolus IV répété de 100 mg	FERRISAT IV en 1 seule injection
Taux d'hémoglobine basal (g/L)	95	97	97	94
Variation du taux d'hémoglobine (g/L)	9	15	25 (p<0,02)*	24 (p<0,02)*

* p calculé par rapport au groupe ne recevant aucune supplémentation et au groupe recevant un traitement martial par voie orale

Aucune étude d'efficacité n'a comparé FERRISAT à VENOFER.

3.2. Tolérance

Le RCP mentionne des effets anaphylactoïdes immédiats sans gravité (peu fréquents) ou sévères (très rares). Il mentionne également des réactions retardées qui peuvent être sévères : arthralgies, myalgies et fièvre.

Le laboratoire a présenté une analyse des PSUR américains publiée par Chertow⁵ comparant les effets indésirables déclarés de VENOFER et FERRISAT par voie intra-veineuse sur la période 2001-2003. Cette analyse conclut que le nombre de déclarations d'effets indésirables graves et le nombre de déclarations d'effets indésirables de tous niveaux de gravité avec FERRISAT n'ont pas été différents de ceux déclarés avec VENOFER.

2 Besarab A, Amin N, Ahsan M et al. Optimization of epoietin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. Am J Nephrol 2000;11:530-8

3 Auerbach M, Winchester J, Wahab A et al. A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO-treated dialysis patients. Am J Kidney Dis 1998;31:81-6

4 Auerbach M, Ballard H, Trout R et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:13014-7

5 Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. On the relative safety of parenteral iron formulations. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1571-5

3.3. Conclusion

L'efficacité de FERRISAT par rapport à un placebo et par rapport à un sel de fer par voie orale, en association à l'érythropoïétine, pour le traitement de l'anémie liée à un cancer traité par chimiothérapie, a été démontrée au cours d'une étude randomisée et ouverte de 157 patients.

Aucune étude d'efficacité n'a comparé FERRISAT à VENOFER.

D'après l'analyse des PSUR américains la tolérance de FERRISAT serait comparable à celle de VENOFER.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'anémie liée à une carence martiale conduit à une altération de la qualité de la vie.

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

Il existe une alternative par voie veineuse.

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, FERRISAT est un médicament de première intention.

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 intra-veineux est déjà couvert par VENOFER.

Malgré l'absence de données comparatives, il n'est pas attendu de FERRISAT un impact supplémentaire sur la réduction de la morbidité liée à la carence martiale par rapport à VENOFER.

En conséquence il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour FERRISAT.

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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FERRISAT intra veineux n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à VENOFER.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La carence martiale recouvre des situations ou des pathologies variées : cancers, insuffisance rénale sévère, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, transfusion autologue...

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, le traitement de sel de fer par voie injectable est un traitement de première intention.

Les autres traitements de l'anémie ferriprive sévère sont la transfusion, qui doit être évitée autant que possible, et les agents stimulant l'érythropoïèse qui peuvent être associés au fer par voie injectable.

Selon les recommandations de l'Afssaps⁶, dans le cas particulier des patients en hémodialyse, il existe une perte de fer obligatoire liée à l'hémodialyse. Les patients ayant une anémie ferriprive et ceux ayant une anémie traitée par un agent stimulant l'érythropoïèse doivent recevoir une supplémentation en fer. Chez les patients hémodialisés, la voie intraveineuse est la voie optimale pour l'administration du fer.

4.4. Population cible

La carence martiale recouvre des situations variées et fréquentes. En dehors de l'hémodialyse, les situations particulières où un traitement de fer par voie veineuse est nécessaire, sont rares.

Les patients insuffisants rénaux sévères hémodialisés sont estimés au nombre de 30 000. Ceux-ci représentent la plus grande partie de la population cible de FERRISAT.

Il n'est pas possible de quantifier précisément les autres situations.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

⁶ Afssaps – Recommandations mai 2005 - Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte - <http://agmed.sante.gouv.fr>