



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

20 juillet 2005

**FER FERREUX SCHWARZ PHARMA 100 mg, gélule gastrorésistante
plaquettes de 50 gélules : CIP 365 552-3**

Laboratoire Laboratoires SCHWARZ PHARMA

complexe ferreux (sulfate)/glycine pentahydrate

Date de l'AMM : 16 août 2004

Rectificatif du 25 avril 2005 : modification du RCP (rubrique effets indésirables)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

complexe ferreux (sulfate) - glycine

1.2. Originalité

FER FERREUX SCHWARZ PHARMA, 100mg gélule gastro-résistante, contient des granules gastro-résistants. L'enveloppe de la gélule se dissout dans l'estomac. Les granules restent intacts jusqu'à ce qu'ils soient libérés au niveau du duodénum. A ce niveau, le principe actif est rapidement libéré sous forme de complexe sulfate ferreux/glycine.

1.3. Indications

Anémie par carence martiale.

1.4. Posologie

Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

1 gélule par jour.

En cas d'anémie importante due à une carence martiale chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans ou pesant au moins de 50 kg, la posologie peut être portée à 1 gélule 2 à 3 fois par jour en début de traitement. La posologie journalière ne doit pas dépasser 5 mg de Fe^{2+} /kg de poids corporel.

Les gélules doivent être avalées sans mâcher avec au moins un demi-verre d'eau.

Les gélules contiennent des granules gastro-résistants pouvant être retirés de l'enveloppe de la gélule et avalés avec une quantité d'eau suffisante.

FER FERREUX SCHWARZ PHARMA, 100mg ne doit pas être pris avec de la nourriture (cf. rubrique 5.2).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de valeurs normales d'hémoglobine. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que nécessaire pour restaurer les réserves en fer.

La durée du traitement, variable selon la sévérité de la carence, est en général de 10 à 20 semaines. Cette durée peut être augmentée en cas de persistance de la maladie sous-jacente. La durée du traitement préventif de la carence martiale varie selon la situation (grossesse, donneur de sang, hémodialyse chronique, transfusion autologue planifiée).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

B	: SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
B03	: PREPARATIONS ANTIANEMIQUES
B03A	: PREPARATIONS MARTIALES

B03AA : FER BIVALENT, PRÉPARATIONS ORALES
B03AA01 : Sulfate ferreux - glycine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Médicament contenant le même sel de fer que FER FERREUX SCHWARTZ PHARMA, 100mg le sulfate ferreux, mais non associé à la glycine :
- TARDYFERON 80 mg, comprimé enrobé*

Médicaments contenant un autre sel de fer :

- ASCOFER 33 mg, gélule* (ascorbate ferreux)
- FUMAFER 33 mg/1 g, poudre orale* (fumarate ferreux)
- FUMAFER 66 mg, comprimé pelliculé* (fumarate ferreux)
- FERROSTRANE 0,6%, sirop* (sodium ferédétate)

* indication supplémentaire « Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte ».

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

- TARDYFERON 80 mg, comprimé enrobé

Le plus économique en coût de traitement

- FUMAFER 66 mg, comprimé pelliculé (0,026 euros par jour)

Le dernier inscrit

- Sans objet, réévaluation de la classe en 1999

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

FERROGRAD VITAMINE C 500, comprimé enrobé

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur 5 publications (résumées dans le tableau ci-dessous) et sur une étude clinique (Etude Dietzfelbinger, 1991) .

Nom de l'étude Date Publication	Weidinger 1973 Der Praktische Arzt	Ihm 1973 non publiée dossier AMM	Heinecke 1974 Klin. Wschr.	Weidinger 1977 Therapiewoche	Prassler 1998 Leber Magen Darm
Méthodologie	Phase II, en ouvert	Phase II, en ouvert Comparaison de 2 groupes selon l'horaire de prise (soit 30 mn avant, soit après le petit déjeuner)	Phase II, en ouvert	Phase II, en ouvert Comparaison de 2 groupes selon l'horaire de prise (soit 30 mn avant, soit après le petit déjeuner)	En ouvert, randomisée en 3 groupes parallèle
Objectifs	Efficacité et tolérance	Influence de l'horaire de prise	Efficacité et tolérance	Influence de l'horaire de prise	Comparaison de l'efficacité et la tolérance avec gluconate ferrique par voie IV
Posologie Durée de traitement	200 mg/j pendant 7jours puis 100 mg/j 30 jours	100 mg/j 28 jours	300 mg/j 4 mois	100 mg/j 28 jours	200mg/j de FER FERREUX ou 125mg de gluconate ferrique par voie IV 6 jours
Population étudiée	49 femmes en post partum Hb moyenne 10g/100ml	50 femmes avec enceintes avec carence martiale modérée Hb moyenne 11,2g/100ml	66 patients dialysés et carencés en fer Hb moyenne 8,9g/100ml	52 femmes avec anémie par carence martiale Hb moyenne 11,3g/100ml	Trois bras de 12 patients ayant fait une hémorragie digestive (sans traitement, voie orale, voie IV) Hb moyenne : 9,4 - 9,9g/100ml
Critère de jugement	Hb, hématies, fer	Hb	Hb, hématocrite, fer, transferrine	Hb, hématies, fer, capacité de saturation de la transferrine	Hb, Hématies, Ht, réticulocytes, ferritine, transferrine
Résultats	Hb moyenne + 2,5 g/100ml (p non calculé)	prise avant le petit déjeuner : Hb 0.6g/100ml prise après le petit déjeuner : Hb 0.6g/100ml pas d'influence de l'horaire de prise	Hb moyenne +2,4g/100ml (p<0.0005)	prise avant le petit déjeuner : Hb 1.4g/100ml prise après le petit déjeuner : Hb 1.5g/100ml pas d'influence de l'horaire de prise	Hb moyenne dans les 2 groupes traités augmente de 0.6g/100ml Hb non modifiée dans le groupe non traité
Taux d'effets indésirables gastro- intestinaux	Aucun effet indésirable gastro-intestinal rapporté	7,2% (tolérance modérée ou mauvaise sur une échelle en 4 niveaux)	Données non précisées	8 % (déclaration EI) et 40 % (tolérance modérée ou mauvaise sur une échelle en 4 niveaux)	Données non précisées

L'étude Dietzfelbinger, ouverte, multicentrique, a porté sur 4331 patients présentant une carence martiale de diverses origines (carence nutritionnelle, grossesse, saignement, dons du sang, hémodialyse, alcoolisme). Après 4 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine moyen est passé de 11,2g/100ml à 12,6g/100ml, et la ferritine de 44 microg/l à 75 microg/l .

Aucune comparaison directe de FER FERREUX aux autres sels de fer par voie orale n'est disponible.

Les comparaisons indirectes avec TARDYFERON ou avec FUMAFER reposent sur des études de méthodologie et d'objectifs différents et ne permettent donc pas de conclure à une meilleure efficacité et une meilleure tolérance de FER FERREUX.

Conclusion

L'efficacité de FER FERREUX SCHWARTZ PHARMA a été démontrée sur la base de données limitées. Aucun élément comparatif direct ne figure dans le dossier. Les éléments de comparaison indirecte n'apportent pas la preuve d'une meilleure efficacité ni d'une meilleure tolérance de FER FERREUX SCHWARTZ PHARMA, 100mg par rapport par rapport aux autres sels de fer par voie orale.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le rapport efficacité/effets indésirables de FER FERREUX SCHWARTZ PHARMA est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

L'affection concernée par cette spécialité peut engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Le poids de santé publique induit par l'anémie par carence martiale est important.

Le besoin thérapeutique est déjà couvert par les spécialités existantes.

Aucun impact sur la morbi-mortalité n'est attendu compte tenu des alternatives disponibles.

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

Le SMR de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FER FERREUX SCHWARTZ PHARMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) chez les patients présentant une anémie ferriprive par rapport aux autres sels de fer par voie orale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations publiées par l'ANAES préconisent le traitement par sel de fer en cas d'anémie par carence martiale. La durée préconisée est de 4 à 6 mois. Ces recommandations précisent qu'il n'existe pas d'études contrôlées comparant la biodisponibilité et l'efficacité des différents sels de fer chez le sujet anémique. (ANAES 1996, Hématologie en pratique courante).

4.4. Population cible

La population cible est celle qui présente une anémie ferriprive et non un déficit en fer seul.

Selon l'étude SUVIMAX (1998) effectuée sur la population française entre 35 et 60 ans, la prévalence de l'anémie ferriprive était de 4.4 % chez la femme de 35 à 50 ans, 0.7 % chez la femme ménopausée, 0.4 % chez l'homme. Ainsi, environ 550 000 individus âgés de 35 à 60 ans auraient une anémie ferriprive.

A cette population doit être ajoutée celle des sujets de moins de 34 ans et des plus de 60 ans. Ces populations ont été estimées à partir des hypothèses suivantes, mises en perspective avec les données de l'étude¹ « Val de Marne » (1994) :

- Enfant de 6 à 14 ans et hommes entre 14 et 34 ans

Selon l'étude Val de Marne la prévalence de l'anémie ferriprive chez l'homme de 14 et 34 et chez les enfants de 6 ans à 14 ans, est nulle. Ces 2 populations sont donc considérées comme marginales.

- Femme âgée de 14 à 34 ans

Chez la femme entre 14 et 34 ans, on fait l'hypothèse que la prévalence de l'anémie ferriprive peut être extrapolée à partir de celle observée dans l'étude SUVIMAX pour les femmes âgées de 35 à 50 ans (4.4 %). Cette hypothèse est cohérente avec les résultats de l'étude « Val de Marne ». Sur ces bases, 236 000 individus supplémentaires auraient une anémie ferriprive.

- Femmes et hommes de plus de 60 ans

Dans l'étude SUVIMAX, la prévalence de l'anémie ferriprive en ville est extrapolée à partir de celle observée chez les individus de 50 à 60 ans, soit 0.4 % chez les hommes et 0.7 % chez les femmes, la population est ainsi estimée à 69 000 individus.

La prévalence de l'anémie chez les personnes âgées de plus de 65 ans étant plus fréquente en collectivité qu'en ville et cette population n'étant pas prise en compte dans les études SUVIMAX et Val de Marne, il convient de la rajouter. Ainsi, le nombre d'individus de plus de 60 ans vivant en collectivité et ayant une anémie ferriprive est estimé à partir des données et hypothèses suivantes :

- nombre de sujets de plus de 65 ans vivant en collectivités : de 500 000 à 550 000 sujets.
- taux de l'anémie chez les sujets vivant en collectivité : 25 % (E. Pautas, anémie du sujet âgé),
- taux approximatif de la part de la carence en fer dans l'étiologie de l'anémie des sujets de plus de 70 ans : 75 %.

D'après ces éléments, la population cible de l'anémie ferriprive chez les sujets de plus de 65 ans vivant en collectivités est estimée à 100 000.

Au total, environ de 1 000 000 individus auraient une anémie ferriprive.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

¹ étude épidémiologique effectuée à partir d'un échantillon de 1200 individus tirés au sort dans le département

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 50 comprimés n'est pas le plus approprié à la posologie et à la durée prévisible de traitement.

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %