



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

26 avril 2006

**FER AP-HP 0,5 mg, gélule**

**Plaquette de 100 gélules (CIP : 369 266-5)**

**Laboratoire ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS - AP-HP**

**sulfate ferreux**

Date de l'AMM : 08/07/2005

Motif de la demande : inscription Collectivités

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

sulfate ferreux

### 1.2. Originalité

Il s'agit d'un faible dosage de fer, le seul adapté pour les enfants de moins de 5 kg.

### 1.3. Indications

- Traitement préventif de la carence martiale du nouveau-né, né prématurément ou avec retard de croissance intra-utérin ou anémique à la suite d'une spoliation sanguine en période néonatale (jumeau transfuseur, transfusion fœtomaternelle, naissance dans un contexte d'hématome rétroplacentaire, de placenta prævia hémorragique, de syndrome hémorragique périnatal...).
- Traitement préventif de la carence martiale du nourrisson né eutrophique à terme, sans anémie néonatale, et allaité au sein au-delà de 4 à 6 mois, ou allaité artificiellement avec un lait non ou insuffisamment enrichi en fer.

### 1.4. Posologie

- Traitement préventif de la carence martiale du nouveau-né :
  - 1) Nouveau-né prématuré ou hypotrophique non traité par érythropoïétine : 2 à 2,5 mg de fer par kg et par jour. Le traitement doit débuter en même temps que l'alimentation entérale et au plus tard à l'âge de 8 semaines postnatales. Si la ferritinémie est inférieure à 50 µg/l à un âge postnatal de moins de 2 mois, ou entre 20 et 10 µg/l après l'âge de 2 mois, la posologie est augmentée à 5 mg par kg et par jour, sans dépasser un apport total de 15 mg de fer par jour. Lorsque l'enfant est alimenté par un lait industriel, la posologie doit être adaptée en fonction de la teneur en fer du lait utilisé.
  - 2) Nouveau-né prématuré ou hypotrophique traité par érythropoïétine : 6 à 8 mg de fer par kg et par jour pendant toute la durée du traitement par érythropoïétine, sans dépasser 15 mg de fer par jour. La posologie est reprise comme indiquée précédemment à l'arrêt du traitement par érythropoïétine.
  - 3) En cas d'anémie périnatale par spoliation sanguine :
    - Si l'anémie a fait l'objet d'une ou plusieurs transfusions : la supplémentation en fer doit être retardée jusqu'à la fin prévisible du recours aux transfusions ou jusqu'à ce que la ferritinémie soit redescendue au-dessous de 400 µg/l.
    - Si l'anémie n'a pas fait l'objet de transfusion : des apports supérieurs à ceux préconisés chez le nouveau-né non anémique à la naissance seront nécessaires.
- Traitement préventif de la carence martiale du nourrisson né eutrophique à terme :

En cas d'allaitement au sein exclusif, la posologie est de 1 mg de fer par kg et par jour. Le traitement doit être mis en route à partir de l'âge de 4 mois et au plus tard à l'âge de 6 mois. En cas d'allaitement artificiel ou d'allaitement mixte, la posologie sera adaptée en fonction de la teneur en fer du lait utilisé.
- Durée du traitement :

Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, voire 12 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer du nourrisson.

### **Mode d'administration**

Voie orale. Ouvrir la gélule et diluer la poudre dans un peu de lait ou dans le biberon. La dose quotidienne sera si possible répartie en plusieurs prises.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

|         |                                     |
|---------|-------------------------------------|
| B       | : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES  |
| B03     | : PREPARATIONS ANTIANEMIQUES        |
| B03A    | : PREPARATIONS MARTIALES            |
| B03AA   | : FER BIVALENT, PRÉPARATIONS ORALES |
| B03AA07 | : Sulfate ferreux                   |

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe aucune autre forme de fer adapté au nouveau-né de moins de 5kg.

Le sulfate ferreux AP-HP 2,5 mg gélule (équivalent à 0,5mg en fer) est disponible à l'hôpital sous forme de préparation hospitalière. Dès l'exploitation de la spécialité pharmaceutique, cette dernière remplacera la préparation hospitalière.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les produits à base de fer utilisables chez les nourrissons par voie orale :

à partir de 5 kg :

- FER UCB 50mg, solution buvable en ampoule (chlorure ferreux)
- FUMAFER 33 mg/1 g, poudre orale (fumarate ferreux) (1 cuillère dose = 33 mg de fer)

à partir de 1 mois :

- FERROSTRANE 0,68% sirop (ferédétate de sodium) (1 cuillère à café = 34 mg de fer)
- TOT'HEMA 50 mg, ampoule (gluconate ferreux associé à du gluconate de manganèse et de cuivre)

Sulfate ferreux (formes adaptées au grand enfant et à l'adulte) :

- FERRO - GRAD VITAMINE C 105 mg, comprimé
- TARDYFERON 80 mg, comprimé enrobé

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Le dossier est uniquement bibliographique. Les études n'ont pas été effectuées avec la spécialité FER AP-HP 0,5 mg.

Les principales études d'efficacité sont les suivantes :

#### Chez les nouveau-nés prématurés,

- l'étude de Lundstrom en 1977<sup>1</sup>, portant sur des nouveau-nés prématurés pesant entre 1050 et 2000 g à la naissance et alimentés avec du lait de femme, a montré qu'en l'absence de supplémentation martiale, le pourcentage de nouveau-nés ayant une ferritine <10µg/l a augmenté chaque mois, de l'âge de 2 mois à celui de 6 mois. Ce n'a pas été le cas chez les nouveau-nés supplémentés avec 2mg/kg/j de sulfate ferreux à partir de J15.
- L'étude de Franz<sup>2</sup> en 2000, a porté sur 133 nouveau-nés prématurés de poids de naissance < 1300 g, non traités par EPO, qui recevant 2 à 6 mgkg/j de sulfate ferreux, débuté soit le plus tôt possible (dès que l'apport entéral de lait était > 100 ml/kg/j), soit à 61 jours. La ferritinémie à 61 jours n'était pas significativement différente entre les deux groupes, mais la nécessité d'une transfusion après J14 a été plus fréquente dans le groupe supplémenté tardivement.

#### Chez des nourrissons nourris exclusivement au sein pendant les 4 premiers mois :

- l'étude d'Arvas<sup>3</sup>, ouverte et prospective, a porté sur 116 nourrissons nourris exclusivement au sein. Le suivi de ceux (93) qui n'étaient pas carencés en fer à 4 mois (ferritinémie > 12 µg/l), a montré qu'à 6 mois, en l'absence de supplémentation martiale autre que celle assurée par la diversification de l'alimentation, l'hémoglobine était à 10,5 g/dl, alors qu'elle était à 11,6 g/dl avec une supplémentation de 1 mg/kg/j de sulfate ferreux (p<0,0001). La ferritine, dans ces deux groupes, a été respectivement de 16,6g/dl et de 49,9 g/dl (p <0,0001).

Une seule comparaison<sup>4</sup> entre deux formes de fer (sulfate de fer et fer trivalent) a été fournie, sur 69 enfants prématurés, elle ne met pas en évidence de différence ni d'efficacité ni de tolérance.

### 3.2. Effets indésirables / Sécurité

Aucun effet indésirable n'a été déclaré avec la préparation hospitalière actuellement disponible.

Les effets indésirables retrouvés dans la littérature avec d'autres produits à base de fer ferreux sont des effets digestifs et la coloration noire des selles.

### 3.3. Conclusion

Les études bibliographiques ont montré l'intérêt :

<sup>1</sup> Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants ? Journal of Pediatrics 1977; 91(6):878-883

<sup>2</sup> Franz AR, Mihatsch WA, sander S, Kron M, pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. Pediatrics 2000 ; 106(4):700-706

<sup>3</sup> Arvas A, Elgörmus Y, Gür E, Alikasifoglu M, Celebi A. Iron status in breast-fed full-term infants. Turkish Journal of Pediatrics 2000;42;(1):22-26

<sup>4</sup> Naude S, Clijsen S, Naulaers G, Daniels H, Vanhole C, Devlieger H. Iron supplementation in preterm infants : a study comparing the effect and tolerance of a Fe<sup>2+</sup> and a nonionic Fe<sup>III</sup> compound. Journal of clinical Pharmacology 2000; 40:1447-1451.

- d'une supplémentation en fer précoce chez les nouveau-nés prématurés sur la ferritine à l'âge de 6 mois et le nombre de transfusions,
- de la supplémentation en fer des nourrissons nourris exclusivement au lait maternel à partir de 4 mois sur l'anémie et la ferritine.

Mais aucune de ces études n' a été effectuée avec FER AP-HP.

La tolérance chez le nouveau-né et le nourrisson est mal documentée. Cependant, le sulfate de fer ferreux est utilisé depuis plusieurs dizaines d'années chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

4.1.1 Traitement préventif de la carence martiale du nouveau-né, né prématurément ou avec retard de croissance intra-utérin ou anémique à la suite d'une spoliation sanguine en période néonatale.

Dans ces situations, en l'absence de supplémentation, la carence martiale est habituelle, d'apparition plus ou moins précoce. Elle peut être responsable de troubles du développement.

Les preuves de l'efficacité du FER AP-HP dans cette indication sont limitées. La tolérance est mal documentée.

Il s'agit d'un traitement préventif de la carence martiale.

La supplémentation en fer a une place importante dans la prévention des anémies ferriprives du nourrisson. Il n'existe pas d'alternative au FER AP-HP chez le nouveau-né de moins de 5kg.

Le service médical rendu de FER AP-HP dans cette indication est **important**.

4.1.2 Traitement préventif de la carence martiale du nourrisson né eutrophique à terme sans anémie néonatale, et allaité au sein au-delà de 4 à 6 mois, ou allaité artificiellement avec un lait non ou insuffisamment enrichi en fer.

Dans cette situation, en l'absence de supplémentation, la carence martiale est fréquente. Elle peut être responsable de troubles du développement.

Les preuves de l'efficacité du FER AP-HP dans cette indication sont limitées. La tolérance est mal documentée.

La supplémentation en fer a une place importante dans la prévention des anémies ferriprives du nourrisson. Chez le nourrisson de plus de 5 kg, il existe des alternatives au FER AP-HP.

Le service médical rendu de FER AP-HP dans cette indication est **important**.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

FER AP-HP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la prise en charge habituelle dans les différentes indications.

La commission note cependant, l'intérêt de la mise à disposition de fer adapté au nouveaux-nés de moins de 5 kg, sous forme de spécialité pharmaceutique.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

A la naissance, la prévention de la carence en fer doit être systématique par l'apport de fer chez le nouveau-né prématuré ou hypotrophique traité ou non par érythropoïétine ainsi qu'en cas d'anémie périnatale par spoliation sanguine chez le nouveau-né prématuré ou à terme.

L'apport de fer chez le nouveau-né prématuré se fait d'abord par introduction de fer dans l'alimentation parentérale si celle-ci est nécessaire durant les premières semaines. Puis

l'apport de fer se fait sous forme médicamenteuse de façon adaptée au lait utilisé, en même temps que le passage à l'alimentation entérale.

Chez l'enfant né à terme<sup>5</sup>, l'insuffisance d'apport alimentaire en fer peut être le plus souvent prévenue par l'allaitement maternel ou la prise d'au moins 500 ml/jour d'une préparation enrichie en fer (préparation 1<sup>er</sup> âge, puis préparation de suite puis « lait » de croissance). Le fer apporté par l'allaitement maternel est de 0,06 mg pour 100ml. En cas d'allaitement artificiel, l'apport de fer peut être apporté par les préparations pour nourrissons adaptées au nouveau-né de 0 à 6 mois, qui contiennent habituellement une concentration de 0,5 à 0,9 mg pour 100 ml (la réglementation n'impose pas une supplémentation en fer).

La présentation en gélule de faible dosage à 0,5mg, est adaptée au nouveaux nés entre 1 et 5 kg.

#### **4.4. Population cible**

Le taux de prématurité en 2003 a été de 7,1% des naissances (source : Audipog- France Périnatal - la santé périnatale en 2002-2003, évaluation des pratiques médicales. Avril 2004) soit 54 300 enfants prématurés.

D'après le PNNS, le nombre d'enfant allaité de plus de 4 mois serait de 5%, soit environ 38000 rapporté aux nombre de naissances.

Le médicament ne demandant que l'inscription aux collectivités, la population cible parmi ces enfants est réduite aux nourrissons hospitalisés, qui sont peu nombreux parmi la population des nourrissons allaités de plus de 4 mois.

Par ailleurs, la spécialité FER AP-HP 0,5 mg, gélule est mise à disposition avec le statut de préparation hospitalière. Selon les données de vente de l'AP-HP, 61 000 gélules par an ont été dispensées.

#### **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 de l'AMM.

##### 4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

##### 4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

---

<sup>5</sup> La santé vient en mangeant et en bougeant. Le guide d'accompagnement du « guide nutrition des parents et ados » destinés aux professionnels de santé. INPES septembre 2004.