

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

28 mars 2007

INOFER 100 mg, comprimé pelliculé
B/100 comprimés (CIP :3352969)

Laboratoires LISA-PHARM

succinate ferreux, acide succinique

Date de l'AMM validée : 2 mai 1997 (visa 17 mai 1976)

Motif de la demande : Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

succinate ferreux, acide succinique

1.2. Indication

- Anémie par carence martiale.
- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

1.3. Posologie

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

L'horaire de la prise et la répartition sont à adapter en fonction de la tolérance digestive. Afin de limiter les effets indésirables, il est conseillé de fractionner la dose en plusieurs prises quotidiennes.

- Traitement curatif :

- Adulte et enfant à partir de 30 kg (environ 10 ans) : 100 à 200 mg de fer métal par jour, soit 3 à 6 comprimés par jour.
- Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 6 à 10 mg de fer métal par kg et par jour, soit en moyenne 3 à 4 comprimés par jour.

- Traitement préventif :

- Femme enceinte : 1 à 2 comprimés par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4e mois).

- Durée du traitement :

- Elle doit être suffisante, 3 à 6 mois, pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer qui, chez l'adulte, sont d'environ 1 000 mg.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

B SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES

B03 PREPARATIONS ANTIANEMIQUES

B03A PREPARATIONS MARTIALES

B03AA FER BIVALENT, PRÉPARATIONS ORALES

B03AA06 Succinate ferreux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres sels de fer par voie orale disponibles :

- ASCOFER 33 mg, gélule (ascorbate ferreux),
- FER FERREUX SCHWARZ PHARMA 100 mg, gélule gastrorésistante (complexe ferreux (sulfate)/glycine pentahydrate)
- FERO-GRAD VITAMINE C 500 (sulfate ferreux)
- FERROSTRANE 0,68%, sirop (fer ferédétate ferreux),
- FUMAFER 33 mg/1 g, poudre orale (fumarate ferreux),
- FUMAFER 66 mg, comprimé (fumarate ferreux),
- TARDYFERON 80 mg, comprimé (sulfate ferreux),
- TARDYFERON B9, comprimé enrobé (sulfate ferreux, acide folique).
- TIMOFEROL, gélule (sulfate ferreux –acide ascorbique)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 4 publications^{1,2,3,4}, concernant le succinate de fer et un extrait du dossier d'AMM.

- Meunier¹ a recensé un échantillon de 35 femmes ayant une anémie sévère (taux d'hémoglobine <10g/100ml) au cours de la seconde moitié de leur grossesse. Ces femmes ont été traitées par un comprimé d'INOFER trois fois par jour, pendant une durée moyenne de 36 jours.
Les paramètres biologiques suivants : hémoglobine, hématocrite, fer sérique, numération des hématies, ont été corrigés.
- Cardi² a traité 34 patientes anémiques en post-partum (taux d'hémoglobine moyen < 9.35 g/100ml) par de l'INOFER (3 comprimés par jour) pendant 2 mois afin de corriger l'anémie. L'efficacité a été jugée sur les 3 tests biologiques : hémoglobine, hématocrite et fer sérique.
Les trois tests se sont corrigés dès le 1^{er} mois de traitement.
- Ferraci³ a testé l'utilisation d'INOFER sur une cohorte de 49 enfants de 3 mois à 8 ans (moyenne d'âge 12 mois) ayant une anémie hyposidérémique. Cette étude n'a pas été prise en compte, puisque selon l'AMM, cette spécialité est indiquée chez l'enfant de plus de 6 ans.

3.2. Tolérance

Pour la tolérance, le laboratoire a fourni 2 enquêtes : l'enquête de tolérance digestive VIGE⁵ et l'enquête COLAU⁶.

- VIGE : Enquête randomisée comparative de la tolérance digestive de 2 sels de fer administrés par voie orale en prévention de l'anémie de la femme enceinte.

¹ Meunier P. Utilisation d'un nouveau sel de fer dans le traitement des anémies de la grossesse (35 observations). Gaz. Med. de France 1979 ; 86 : 1275-1277.

² Cardis S. Essai du succinate ferreux dans le traitement de l'anémie du post-partum. Rev. Franç. Gynecol. 1979 ; 74 (6) : 457-459.

³ Ferraci J.P. Utilisation d'une nouvelle thérapeutique martiale en pédiatrie. Rev. Internat. Pédiatrie 1979 ; 89 : 51-56.

⁴ New preparations for oral iron therapy. The Lancet, 1965, October 2, 654-657

⁵ Vigé P., Botto JN., Colau JC. Enquête randomisée comparative de la tolérance digestive de deux sels de fer administrés par voie orale en prévention de l'anémie de la femme enceinte. Reprod. Hum et Hormones, 2006, vol XIX, n°9.

⁶ Colau JC. Thérapeutiques martiales, tolérance et observance en gynécologie- obstétrique. Gyn. Obs., n°502, mai 2006, 21-23.

Les femmes incluses (n=82) ont été réparties en 2 groupes égaux : un groupe traité par le sulfate ferreux+vitamine B9 (TARDYFERON B9, 1 comprimé/j, 50mg de fer total/comprimé), un groupe traité par le succinate ferreux +acide succinique (INOFER, 1 comprimé/j, 32.5 mg de fer total/comprimé).

Le critère principal a été la tolérance digestive à J15 et J30, explorée par interrogatoire du sujet.

Une note de 0 (absence) à 3 (important) a été attribué à une liste de symptômes : douleurs/crampes gastriques, nausées, vomissements, ballonnements, constipation et diarrhée.

Il a été observé au moins un effet gênant chez 80.5% (33/41) des patients traités par le sulfate ferreux (50mg de fer) et chez 29.26% (12/41) des patients traités par le succinate ferreux (33mg de fer), p<0.01.

- COLAU : Enquête rétrospective sur la tolérance et l'observance du succinate ferreux pendant une durée de traitement supérieure à 15 jours.

Vingt et une femmes enceintes ou non ont été incluses ; elles avaient signalé lors d'un interrogatoire des effets secondaires motivant le refus de prise d'un traitement ferreux par voie orale ou l'abandon de ce type de traitement.

La tolérance a été évaluée à J15 et J28 selon une échelle à 5 niveaux (TB/B/moyenne, mauvais/arrêt).

Les résultats : la tolérance digestive a été jugée moyenne par 33.32% (7/21) des patients et bonne par 52.4% (11/21) l'ont jugé comme bonne.

3.3. Conclusion

L'efficacité de INOFER a été démontrée sur la base de données limitées. Les deux enquêtes de tolérance, du fait de leurs insuffisances méthodologiques, n'apportent pas de preuve d'une meilleure tolérance de cette spécialité par rapport aux autres sels de fer par voie orale.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt de Santé Publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'anémie par carence martiale est important.

Le besoin thérapeutique est déjà couvert par les spécialités existantes.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la réduction de la morbidité liée à la carence martiale par rapport aux autres sels de fer.

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

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité INOFER n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments de comparaison.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations publiées par l'ANAES⁷ 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. Le traitement préventif de l'anémie chez la femme enceinte ayant une déplétion martiale isolée, est administré par voie orale de la 12^{ème} semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement.

4.4. Population cible

La population cible est celle qui présente une anémie ferriprive et non un déficit en fer seul. Selon l'étude S UVIMAX (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'étude⁸ « 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 à 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 à 34 ans, on fait l'hypothèse que la prévalence de l'anémie ferriprive peut être extrapolée à partir de celle observée dans l'étude S UVIMAX 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 ou 65 ans

Dans l'étude S UVIMAX, 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 S UVIMAX 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 collectivité : 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 65 ans vivant en collectivité est estimée à 100 000.

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

⁷ ANAES. Hématologie en pratique courante. Le Concours Médical 1996 (suppl.) : 1-54

⁸ étude épidémiologique effectuée à partir d'un échantillon de 1 200 individus tirés au sort dans le département

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement: adapté aux conditions de prescription

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours et des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%