



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

30 novembre 2005

**VENOFER 100 mg/5 ml, solution injectable (IV)**  
**5 ampoules en verre de 5 ml (CIP 561 896-3)**

**Laboratoire VIFOR France (titulaire)**

**Exploitant laboratoire THERABEL LUCIEN PHARMA**

**ferrique (oxyde) saccharose**

Date de l'AMM : 10/12/1998

Date des rectificatifs d' AMM :  
26 juillet 2002 et 13 juin 2005 : extensions d'indication.

Motif de la demande :

Inscription Collectivités dans la nouvelle indication : traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

oxyde ferrique - saccharose

### 1.2. Originalité

Sans objet

### 1.3. Indications

Cette solution injectable de fer pour voie I.V. est indiquée :

- en traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré ;
- en situation pré-opératoire : chez les patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/dl), et que leur ferritinémie initiale soit inférieure à 150 µg/l;
- en traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas de recevoir d'alimentation orale.
- **en traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.**

### 1.4. Posologie

La dose totale à administrer et le rythme des injections dépendent du poids, de la ferritinémie basale et de la perte de fer.

#### **Anémies liées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

Une supplémentation par VENOFER peut être envisagée lorsque le poids de l'hémoglobine descend en dessous de 10,5 g/100 ml.

La posologie recommandée chez l'adulte est généralement de 100 à 200 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection.

#### **Mode d'administration**

VOIE INTRA VEINEUSE STRICTE EN PERFUSION LENTE.

Cette solution injectable de fer pour voie I.V. doit être administrée en perfusion intraveineuse stricte, en perfusion lente.

La durée du traitement ne doit pas excéder le temps de restauration des réserves de fer.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES  
B03 : PREPARATIONS ANTIANEMIQUES  
B03A : PREPARATIONS MARTIALES  
B03AC : FER TRIVALENT, PRÉPARATIONS PARENTÉRALES  
B03AC02 : Oxyde de fer sucré

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

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

MALTOFER 100mg/2ml, solution injectable

(NB : ce produit est inscrit sur les listes des médicaments remboursables par la sécurité sociale, mais il n'est actuellement pas commercialisé en raison d'une rupture de stock).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité et tolérance

Quatre études (cf tableau ci-dessous) ont été présentées, incluant au total 202 patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et présentant une anémie (hémoglobine < 10,5g/dl).

Etude	Gasché 2001 (Autriche)	Gasché 1999 (Allemagne)	Gasché 1997 (Autriche)	Bodemar 2004 (Suède)
Objectifs	Déterminer des paramètres prédictifs de l'efficacité du fer IV dans les MICI	Efficacité du fer IV et de l'érythropoïétine dans la RCH	Evaluation de l'efficacité de fer intra-veineux seul et en association avec l'érythropoïétine dans la maladie de Crohn	Evaluation de l'efficacité, de la tolérance, des indications et de la durée de traitement nécessaire dans la maladie de Crohn et la RCH
Méthodologie	Non comparative, ouverte, multicentrique	Non comparative, traitement successifs et analyse après chaque phase	Comparaison fer IV seul et fer IV + erythropoïétine en double aveugle, randomisée, contre placebo	Etude rétrospective
Nombre de patients	103	20	40 patients inclus dont 20 patients traités par fer IV seul	59
Niveau de gravité de la MICI	33% sévère, 51% activé moyenne 16% rémission	Tous niveaux de gravité	Tous niveaux de gravité	61 en phase de rémission et 37 en phase active.
Traitement antérieur par du fer par voie orale	Pas de notion de traitement antérieur par voie oral	Patients chez lesquels le fer par voie orale est inefficace ou mal toléré.	Patients chez lesquels le fer par voie orale est inefficace ou mal toléré.	Patients chez lesquels le fer par voie orale est inefficace ou mal toléré.
Nombre d'injections	200mg x 6 injections	200mg x 10 injections	200mg x 10	200mg 1 ou 2 fois par semaine
Durée du traitement par VENOFER (semaines)	4	8	8	8 à 12
Hb initiale (g/100 ml)	8,8 (8,5 - 9,0)	8,5 (6,0 - 10,5)	8,6 +/- 1,5	9,7 +/- 1,4
Hb finale (g/100 ml)	11,3 (11,0 -11,5)	12,7 (4,2 -15,0)	+3,3	12,8 +/- 1,6
Taux de réponses (augmentation Hb >2g/dl)	65 %	80%	75% dans le groupe fer IV seul 95% dans le groupe fer IV + érythropoïétine	91% le taux de patients répondeurs est proportionnel à la durée de traitement
Tolérance	Pas d'effet indésirable grave 1 hypotension 2 sensations de goût amer 1 exanthème	Pas d'effet indésirable grave 2 cas de selles liquides 4 sensations de brûlures au point d'injection	3 brûlures au point d'injections dans le groupe fer IV seul 2 sensations de goût amer 3 épisodes de fièvre <38° 2 hypotensions	Pas d'effet indésirable grave 1 rash+ fièvre

## **Conclusion**

La démonstration de l'efficacité de VENOFER dans l'anémie hyposidérémique par carence martiale (Hb < 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin repose sur 4 études de méthodologie critiquables, dont trois études non comparatives et une étude utilisant une comparaison non pertinente pour cette démonstration.

## **4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

La rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), récurrentes et évoluant par poussées. Elles sont invalidantes et altèrent la qualité de vie. L'anémie hyposidérémique liée aux MICI sévères participe à l'altération de la qualité de la vie de ces patients.

Le rapport efficacité/effets indésirables de VENOFER 100 mg/5 ml, solution injectable est important.

Il existe une alternative inscrite sur la liste des médicaments remboursables.

Lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté, VENOFER 100 mg/5 ml solution injectable est un médicament de première intention.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'anémie liée aux MICI.

Bien que les anémies hyposidérémiques par carence martiale liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin soient associées à une altération de la qualité de vie (fatigue chronique principalement), le fardeau induit par ces situations cliniques peu fréquentes est faible.

Chez les patients dont le traitement par voie orale n'est pas adapté, le besoin thérapeutique est théoriquement couvert par le traitement par voie parentérale existant (MALTOFER). Il peut toutefois être intéressant de disposer d'un moyen thérapeutique supplémentaire.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'impact de VENOFER sur la morbidité ou sur la qualité de vie.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VENOFER.

Le service médical rendu de VENOFER dans le traitement des anémies hyposidérémiques liées aux MICI sévères lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté, est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Chez les patients pour lesquels le traitement par voie orale n'est pas adaptée, VENOFER n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à MALTOFER.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des maladies inflammatoires cryptogénétiques intestinales chroniques, d'étiologie inconnue.

Le traitement médicamenteux à visée symptomatique des MICI fait principalement appel aux aminosalicylés, aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et au TNF $\alpha$ , selon des critères de choix et des modalités de prescription dépendant notamment de la sévérité et de la topographie de l'atteinte intestinale.

Par ailleurs, un traitement chirurgical, une nutrition entérale par sonde naso-gastrique ou une nutrition parentérale sont parfois nécessaires.

L'anémie est un symptôme fréquent des MICI. Elle est le plus souvent d'origine mixte : inflammatoire et ferriprive par malabsorption et pertes digestives. Elle est d'autant plus fréquente que la MICI est sévère.

Le fer par voie orale est indiqué en première intention. Cependant, chez les patients atteints de MICI en poussée, l'état digestif du patient couplé à la mauvaise tolérance digestive du fer peut rendre la voie orale inutilisable. VENOFER représente alors une alternative au traitement par voie orale.

### **4.4. Population cible**

D'après les données de la base Orphanet (2003), la prévalence de la maladie de Crohn en 2000 était de 110 pour 100 000 soit 66 000 patients atteints de la maladie de Crohn en France.

La prévalence de la RCH en France n'est pas connue, cependant, en Europe de l'ouest elle est estimée à 70 à 150 pour 100 000 (Orphanet - 2003), et en Europe, de 37 à 157 pour 100 000. (source rapport du GTNDO - 2003). Ces données transposées à la population française, permettent d'estimer de 22 000 à 90 000 les patients atteints de RCH et 88 000 à 150 000 patients atteints de MICI.

En France, d'après les données du registre des maladies inflammatoires de l'intestin (EPIMAD) les MICI (Maladie de Crohn ou RCH) affectent environ 100 000 personnes. (source : EPIMAD - Monographie de la Revue du praticien /2005 :55).

D'après des avis d'expert, on peut estimer à environ 3% des patients atteints de MICI, la population susceptible de bénéficier d'injection régulière de fer par voie IV, pour le traitement d'une anémie ferriprive liées à une MICI sévère lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté, soit environ 3 000 patients en France.

### **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 la nouvelle indication et la posologie de l'AMM.

La commission regrette la non commercialisation de MALTOFER.

#### **4.5.1. Conditionnement**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.