

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 juin 2010

FERINJECT 50 mg/ml solution injectable pour perfusion

B/1 flacon de 2 ml (CIP : 386 812-4)

B/5 flacon de 2 ml (CIP : 386 823-6)

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 386 924-7)

B/5 flacon de 10 ml (CIP : 386 933-6)

Laboratoire VIFOR FRANCE S.A.

Carboxymaltose ferrique

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Classe ATC : B03AC01

Date de l'AMM : 3 mai 2010

Procédure de reconnaissance mutuelle – pays rapporteur : Royaume-Uni

Motif de la demande : Inscription collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Carboxymaltose ferrique

1.2. Indication

« Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées.

Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés."

1.3. Posologie

Calcul de la dose cumulée

La dose cumulée adéquate de FERINJECT doit être calculée au cas par cas, pour chaque patient ; elle ne doit pas être dépassée. Pour les patients en surpoids, il convient de considérer un rapport du poids corporel normal sur le volume sanguin lors de la détermination du besoin en fer. La dose de FERINJECT est exprimée en mg de fer élémentaire.

La dose cumulée nécessaire pour restaurer l'hémoglobine (Hb) et reconstituer les réserves de fer est calculée à l'aide de la formule de Ganzoni :

Déficit en fer total [mg] = poids corporel [kg] x (Hb cible* – Hb réelle**) [g/dl] x 2,4*** + réserves de fer [mg]****

*	Pour un poids corporel inférieur à 35 kg, Hb cible = 13 g/dl, soit 8,1 mmol/l. Pour un poids corporel supérieur ou égal à 35 kg, Hb cible = 15 g/dl, soit 9,3 mmol/l.
**	Pour convertir Hb [mM] en Hb [g/dl] : multiplier la valeur de Hb [mM] par le facteur 1,61145.
***	Facteur 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10 000 ; 0,0034 : teneur en fer de l'hémoglobine égale à environ 0,34 % ; 0,07 : volume sanguin correspondant à environ 7 % du poids corporel ; 10 000 : facteur de conversion de 1 g/dl en 10 000 mg/l.
****	Pour un poids corporel inférieur à 35 kg, réserves de fer = 15 mg/kg de poids corporel. Pour un poids corporel supérieur ou égal à 35 kg, réserves de fer = 500 mg.

Pour les patients ≤ 66 kg : la dose cumulée calculée doit être arrondie à la centaine de mg directement inférieure.

Pour les patients > 66 kg : la dose cumulée calculée doit être arrondie à la centaine de mg directement supérieure.

Les patients peuvent avoir besoin de continuer un traitement par FERINJECT à la plus faible dose requise pour maintenir les concentrations cibles d'hémoglobine ainsi que les autres valeurs biologiques des paramètres de stockage du fer dans les limites acceptables.

Dose unique maximale tolérée

La dose cumulée adéquate de FERINJECT doit être calculée au cas par cas, pour chaque patient ; elle ne doit pas être dépassée.

Injection intraveineuse en bolus

FERINJECT peut être injecté par voie intraveineuse à une dose unique maximum pouvant atteindre 4 ml (200 mg de fer) par jour, mais pas plus de trois fois par semaine.

Perfusion intraveineuse

FERINJECT peut être administré en perfusion intraveineuse à une dose unique maximum pouvant atteindre 20 ml de FERINJECT (1000 mg de fer) mais ne dépassant pas 0,3 ml de FERINJECT (15 mg de fer) par kg de poids corporel ou la dose cumulée calculée. Ne pas administrer 20 ml (1000 mg de fer) en perfusion plus d'une fois par semaine.

FERINJECT ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 14 ans compte-tenu de l'absence d'études spécifiques.

Modalités d'administration

FERINJECT ne doit être administré que par voie intraveineuse : non dilué par injection en bolus ou pendant une séance d'hémodialyse, directement dans la ligne veineuse du dialyseur ou par perfusion intraveineuse. En cas de perfusion intraveineuse, FERINJECT doit être dilué exclusivement dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % comme suit :

Schéma de dilution de FERINJECT pour perfusion intraveineuse

FERINJECT	Fer	Quantité maximum de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %	Durée minimum d'administration
2 à <4 ml	100 à <200 mg	50 ml	-
4 à <10 ml	200 à <500 mg	100 ml	6 minutes
10 à 20 ml	500 à 1000 mg	250 ml	15 minutes

Remarque : Pour des raisons de stabilité, les dilutions à des concentrations inférieures à 2 mg de fer par ml ne sont pas autorisées.

FERINJECT ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
B03 : PREPARATIONS ANTIANEMIQUES
B03A : PREPARATIONS MARTIALES
B03AC : FER TRIVALENT, PRÉPARATIONS PARENTÉRALES
B03AC01 : Fer carboxymaltose

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe pas d'autre spécialité de carboxymaltose ferrique injectable.

Les autres spécialités à base de fer en solution injectable sont les suivantes :

- VENOFER 100 mg/5 ml, solution injectable (IV) et les autres complexes d'hydroxyde ferrique-saccharose
- FERRISAT 50 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion : complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les spécialités à base de fer par voie orale

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 9 études de phase III, dont 2 études versus fer injectable dans l'insuffisance rénale et l'insuffisance cardiaque, 6 études versus fer oral et 1 étude versus placebo dans l'insuffisance cardiaque.

3.1.1. Etudes versus fer injectable

3.1.1.1 Etude VIT-IV-CL-015

Il s'agit d'une étude randomisée, ouverte, ayant comparé l'efficacité de FERINJECT à celle de l'hydroxyde ferrique saccharose pour améliorer le taux d'hémoglobine chez des patients de 18 à 80 ans, ayant une anémie ferriprive secondaire à une insuffisance rénale chronique au stade de la dialyse.

Les patients inclus devaient avoir un taux d'hémoglobine (Hb) $\leq 11,5$ g/dL et au moins l'un des critères suivants : taux de saturation de la transferrine (TfS) $< 20\%$ et taux sérique de ferritine $< 200 \mu\text{g/L}$. Au moins 50% des patients dans chaque bras devaient avoir un taux d'Hb à l'inclusion $\leq 10,0$ g/dL.

Dans chacun des groupes, les patients recevaient 200 mg de fer par voie intraveineuse, 2 à 3 fois par semaine pendant la séance de dialyse jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée pour chaque patient.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients ayant une amélioration du taux d'Hb d'au moins 1,0 g/dL 4 semaines après le début de l'étude.

Tableau 1 : Résultats de l'étude VIT-IV-CL-015 (ITT)

Spécialité Nombre de sujets	FERINJECT 118	hydroxyde ferrique saccharose 116
Nombre (%) de patients ayant une amélioration du taux d'Hb $\geq 1,0$ g/dL	52 (44,1%)	41 (35,3 %)
	NS	

Cette étude n'a pas montré de supériorité de FERINJECT ou de l'hydroxyde ferrique saccharose.

3.1.1.2 Etude FER-CARS-01

Il s'agit d'une étude pilote de phase III, randomisée, ayant comparé la qualité de vie avec FERINJECT versus hydroxyde ferrique saccharose et versus placebo chez des patients de plus de 18 ans ayant une anémie ferriprive associée à une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale.

A l'inclusion, les patients devaient avoir un taux d'Hb entre 10g/dL et 14,5g/dL, une ferritinémie < 100 mg/mL ou comprise entre 100 et 300mg/L avec un taux de saturation de la transferrine < 20%

Dans chacun des bras actifs, les patients recevaient 200 mg de fer par voie intraveineuse par semaine (sous forme d'un bolus pour FERINJECT) jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée pour chaque patient (excepté pour la dose finale qui pouvait être de 100 mg si nécessaire). Par la suite, ils recevaient une injection toutes les 4 semaines. La durée de l'étude a été de 12 semaines.

Les critères principaux d'évaluation étaient :

- la qualité de vie évaluée par le patient sur un score PGA¹
- l'amélioration de l'insuffisance cardiaque (IC) évaluée par le nombre de patients ayant changé de niveau de classification NYHA²

Tableau 2 : Résultats de l'étude FER-CARS-01

Spécialité Nombre de sujets	FERINJECT 32	hydroxyde ferrique saccharose 27	Placebo 15
pourcentage de patients ayant une amélioration de la qualité de vie (PGA)	80%	74%	23%
IC95 - p	NS vs hydroxyde ferrique saccharose		
pourcentage de patients ayant une amélioration de l'insuffisance cardiaque (NYHA)	23%	33%	13%
IC95 - p	Ferinject vs hydroxyde ferrique saccharose : NS Ferinject vs placebo : NS		

Cette étude ne montre pas de différence significative entre FERINJECT et l'hydroxyde ferrique saccharose, ni sur une échelle de qualité de vie mesurée par le patient ni sur le plan de la sévérité de l'insuffisance cardiaque.

3.1.2. Etudes versus fer oral

3.1.2.1 Etude VIT-IV-CL-008

Cette étude de non infériorité, randomisée, ouverte, chez des patients atteints de maladie intestinale chronique de l'intestin (MICI) et ayant une anémie ferriprive, a comparé l'efficacité de FERINJECT à une dose calculée en fonction du déficit ferrique à celle du sulfate de fer par voie orale à la dose de 100 mg 2 fois par jour pendant 12 semaines.

¹ PGA « Patient Global Assessment » évaluée par le patient avec un score de 6 niveaux de 0 à 5,

² Classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque en 4 classes de I à IV

A l'inclusion les patients devaient avoir un taux d'Hb $\leq 11,0$ g/dL et un Tfs $< 20\%$ et/ou une ferritine sérique $< 100\mu\text{g/L}$.

Le critère principal était la variation du taux d'Hb à 12 semaines.

Tableau 2 : Résultats de l'étude VIT-IV-CL-008 (PP)

Spécialité Nombre de sujets	FERINJECT 111	Fer oral 49
Variation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines (g/dL) $\pm$ écart type	3,8 $\pm$ 1,95	3,7 $\pm$ 1,96
Borne inférieure de l'IC 95	-0,44	

Hypothèse de non infériorité $\Delta = 0,5$ g/dL

Cette étude montre que FERINJECT a été non inférieur à un traitement par du fer oral à 12 semaines sur la variation du taux d'hémoglobine.

Les critères secondaires permettent d'observer une efficacité plus rapide dans le groupe FERINJECT, exprimée par la variation du taux d'hémoglobine avec FERINJECT lors des 2 premières visites à J14 (2,1g/dL vs 1,4g/dL ; $p < 0,001$) et J28 (3,3g/dL vs 2,5g/dL ; $p < 0,01$). On peut noter également un taux de ferritinémie plus important à 12 semaines sous FERINJECT (72,4 $\mu\text{g/L}$ vs 20,4 $\mu\text{g/L}$; $p < 0,01$).

3.1.2.2 Etude VIT-ICL-009

Cette étude de non infériorité, randomisée, ouverte, chez des patientes ayant une anémie ferriprive du post-partum, a comparé l'efficacité de FERINJECT à une dose calculée en fonction du déficit ferrique versus sulfate de fer par voie orale de 100mg 2 fois par jour pendant 12 semaines.

A l'inclusion les patients devaient avoir un taux d'Hb $\leq 10,5$ g/dL.

Le critère principal était la variation du taux d'Hb à 12 semaines.

Tableau 3 : Résultats de l'étude VIT- IV-CL -009 (PP)

Spécialité Nombre de sujets	FERINJECT 179	Fer oral 89
Variation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines (g/dL) $\pm$ écart type	3,37 $\pm$ 1,77	3,29 $\pm$ 1,69
Borne inférieure de l'IC 95	-0,69	

Hypothèse de non infériorité $\Delta = 0,5$ g/dL

Cette étude montre que FERINJECT a été non inférieur à un traitement par fer oral à 12 semaines, sur la variation du taux d'hémoglobine.

3.1.2.3. Etude 1VIT03001

Cette étude de non infériorité, randomisée, ouverte, chez des patientes ayant une anémie ferriprive du post-partum, a comparé l'efficacité de FERINJECT à une dose calculée en fonction du déficit ferrique à celle du sulfate de fer par voie orale à la dose de 65 mg 3 fois par jour pendant 6 semaines.

A l'inclusion les patients devaient avoir un taux d'Hb $\leq 10,0$ g/dL.

Le critère principal était le pourcentage de patients avec une amélioration du taux d'Hb $\geq 2,0$ g/dL pendant l'étude.

Tableau 4 : Résultats de l'étude 1VIT03001 (PP)

Spécialité Nombre de sujets	FERINJECT 168	Fer oral 169
pourcentage de patients avec amélioration de Hb $\geq 2,0$ g/dL	96,4%	94,1%
IC95	[-2,19 ; 6,88]	

Hypothèse de non infériorité $\Delta = 0,5$ g/dL

Cette étude a montré que FERINJECT a été non inférieur à un traitement par du fer oral à 6 semaines sur le nombre de patientes ayant eu une augmentation de leur taux d'hémoglobine de plus 2,0 g/dL.

Parmi les critères secondaires, on note un plus grand nombre de patientes avec une amélioration de l'Hb ≥ 3 g/dL avec FERINJECT 86% qu'avec fer oral 60% ; $p < 0,0001$) et un temps médian pour atteindre une amélioration de l'Hb ≥ 2 g/dL plus court avec FERINJECT (7 jours IC95 7-11) qu'avec le fer oral (14 jours, IC95 13 -14) $p < 0,001$.

3.1.2.4. Etude de Seid

Cette étude américaine³ randomisée, ouverte, chez des patientes ayant une anémie ferriprive du post-partum, a comparé l'efficacité de FERINJECT à une dose calculée en fonction du déficit ferrique à celle du sulfate de fer par voie orale à la dose de 65 mg 3 fois par jour pendant 6 semaines.

A l'inclusion les patients devaient avoir un taux d'Hb $\leq 10,0$ g/dL.

Le critère principal était le pourcentage de patients ayant atteint un taux d'Hb $\geq 12,0$ g/dL pendant l'étude.

Tableau 5 : Résultats de l'étude de Seid (ITT modifiée⁴)

Spécialité Nombre de sujets	FERINJECT 139	Fer oral 147
Pourcentage de patients avec Hb $\geq 12,0$ g/dL	91,4%	66,7%
IC95 p	15,2 – 34,2 <0,0001	

Cette étude a montré que FERINJECT a été plus efficace qu'un traitement par fer oral à 6 semaines pour obtenir un taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL chez des patientes ayant une anémie ferriprive du post-partum.

L'analyse en sous groupe selon la valeur initiale du taux d'hémoglobine a montré que la plus grande différence entre les 2 groupes sur le critère principal a été obtenue dans le sous groupe des patientes ayant une valeur de base $< 8,0$ g/dL.

3.1.2.5. Etude VIT04002/04003

Cette étude randomisée, ouverte, chez des patientes ayant une anémie secondaire à une hémorragie utérine importante, a comparé l'efficacité de FERINJECT à une dose calculée en

³ Seid MH et al, Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia : a randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(4):435.e1-7.

⁴ La population en intention de traiter modifiée était définie par la nécessité d'avoir au moins un dosage du Hb après le temps T0.

fonction du déficit ferrique à celle du sulfate de fer par voie orale à la dose de 65mg 3 fois par jour pendant 6 semaines.

A l'inclusion les patients devaient avoir un taux d'Hb $\leq 11,0\text{g/dL}$ et un taux de transferrine $<25\%$ et la ferritinémie $<100\mu\text{g/L}$.

Le critère principal était le pourcentage de patients avec une augmentation du taux d'Hb $\geq 2,0\text{g/dL}$ pendant l'étude.

Tableau 6 : Résultats de l'étude VIT04002/04003 (ITT)

Spécialité Nombres de sujet	FERINJECT 228	Fer oral 225
Pourcentage de patientes avec amélioration Hb $\geq 2,0\text{ g/dL}$	82,0%	61,8%
IC95 p	12,2 – 28,3 0,001	

Au cours de cette étude ayant inclus des patientes avec une anémie ferriprive secondaire à une hémorragie utérine, le pourcentage de patientes ayant eu une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2,0 g/dL après 6 semaines de traitement a été plus important dans le groupe FERINJECT que dans le groupe fer oral.

3.1.2.6. Etude 1VIT04004

Cette étude randomisée, ouverte, chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique modérée ou sévère non dialysée, a comparé l'efficacité d'un traitement par FERINJECT à une dose calculée en fonction du déficit ferrique à celle du sulfate de fer par voie orale à la dose de 65 mg 3 fois par jour pendant 8 semaines.

Le taux d'Hb à l'inclusion devait être $\leq 11,0\text{ g/dL}$ et le taux de transferrine $\leq 25\%$ et ferritinémie $\leq 300\mu\text{g/L}$.

Le critère principal était le pourcentage de patients avec une augmentation du taux d'Hb $\geq 1,0\text{g/dL}$ pendant l'étude.

Etude 1VIT04004: résultats critère principal (ITT modifiée⁴)

Spécialité Nombres de sujet	FERINJECT 144	Fer oral 101
Pourcentage de patientes avec amélioration Hb $\geq 1,0\text{ g/dL}$	60,4%	34,7%
IC95 p	13,0 – 38,5 <0,001	

Au cours de cette étude, le pourcentage de patients ayant eu une augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 1,0 g/dL après 8 semaines de traitement a été plus important dans le groupe FERINJECT que dans le groupe fer oral.

3.1.2.7. Conclusion sur les études versus fer oral

Le laboratoire a fourni 6 études versus fer oral, randomisées, ouvertes, chez des patients ayant une anémie ferriprive d'origine variée (MICI, post-partum, hémorragie utérine et insuffisance rénale chronique).

Les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient variables entre 10 et 11g/dL. Les critères principaux, intégraient le taux d'hémoglobine sous différentes formes : variation des taux d'Hb ou pourcentage de succès défini par augmentation de 1,0 g/dL ou de 2,0 g/dL.

Dans les 6 études, les doses de fer par voie orale étaient optimales.

Trois études ont montré la non-infériorité de FERINJECT par rapport à un traitement par fer oral à 6 semaines et à 12 semaines. Trois autres études ont montré une efficacité supérieure de FERINJECT par rapport au fer oral.

Les critères secondaires des différentes études permettent d'observer une amélioration plus rapide dans le groupe FERINJECT des différents paramètres hématologiques de l'anémie ferriprive.

3.1.3. Etude versus placebo dans l'insuffisance cardiaque (FAIR-HF)⁵

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification NYHA et ayant un déficit en fer avec ou sans anémie. Elle a évalué l'efficacité d'un traitement par FERINJECT versus placebo pendant une durée de 24 semaines, sur la qualité de vie (évaluée par le PGA¹) et sur l'amélioration de l'insuffisance cardiaque dans la classification NYHA.

A l'inclusion, le taux d'hémoglobine devait être compris entre 9,5 et 13,5 g/dL et il devait y avoir un déficit ferrique : ferritine $\leq$ 100 μ g/L ou comprise entre 100 et 300 μ g/l avec un taux de saturation de la transferrine $<$ 20%

Dans le groupe FERINJECT, 50% des patients ont rapportés un état « nettement » ou « modérément » amélioré sur le PGA versus 27 % dans le groupe placebo (OR 2,51 – IC95 [1,75 -3,61], $p<0,001$). Le nombre de patients ayant amélioré leur insuffisance cardiaque selon la classification NYHA a été plus important dans le groupe FERINJECT que dans le groupe placebo (OR 2,40 – IC95 [1,55 -3,71], $p<0,001$).

En conclusion, cette étude a montré à 24 semaines, une amélioration sous FERINJECT de la qualité de vie et des symptômes de l'insuffisance cardiaque de patients insuffisants cardiaques ayant une carence martiale avec ou sans anémie.

3.2. Tolérance

Au cours des études cliniques, 2079 patients ont été traités par FERINJECT. Les événements indésirables n'ont pas été plus nombreux dans le groupe FERINJECT que dans les groupes fer oral ou VENOFER. Dans l'étude FAIR-HF versus placebo ayant inclus 459 patients, le profil des effets indésirables n'a pas été différent entre les 2 groupes.

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont les céphalées (3,3%) ainsi que les troubles digestifs, les réactions au point d'injection et les éruptions cutanées ($>1\%$). Aucun effet grave n'est mentionné.

FERINJECT est déjà commercialisé dans plus de 19 pays. Les PSUR couvrant la période 2007-2009 ont recensés 110 703 patients exposés par an. Parmi les 1280 événements notifiés, 166 étaient graves et aucun n'a été imputé à FERINJECT.

3.3. Conclusion

Deux études versus fer injectable n'ont pas montré de différence entre hydroxyde ferrique saccharose et FERINJECT chez des patients insuffisants rénaux dialysés et des patients insuffisants cardiaques.

Six études ont été effectuées versus fer oral dans l'anémie ferriprive liée à diverses situations (MICI, post-partum, hémorragie utérine et insuffisance rénale non dialysée). Trois d'entre elles ont montré la non infériorité de FERINJECT par rapport à un traitement par fer oral à 6 semaines et à 12 semaines, trois autres ont montré une efficacité supérieure de

⁵ Anker S et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. N Engl J Med 2009;361

FERINJECT par rapport au fer oral. Les critères secondaires ont montré une efficacité plus rapide de FERINJECT par rapport au fer oral.

Une étude chez des patients ayant une insuffisance cardiaque et une anémie ferriprive a montré l'efficacité du fer injectable versus placebo sur la qualité de vie et le niveau de l'insuffisance cardiaque.

Les données de tolérance sont rassurantes, avec des données de prescription dans 19 pays depuis 2 ans. Aucun effet grave n'a été imputé à FERINJECT.

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 FERINJECT, solution injectable est important.

Il existe des alternatives 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, FERINJECT est un médicament de première intention.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'anémie ferriprive.

Le service médical rendu par FERINJECT dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées, est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FERINJECT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités de fer injectable dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Cette spécialité qui ne contient pas de dextran, représente un moyen supplémentaire utile en raison de ses modalités d'utilisation.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La carence martiale recouvre des situations ou des pathologies variées : cancers, insuffisance rénale chronique sévère, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, pathologie gynécologique, 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 par 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 administrés conjointement 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 inévitable 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.

Parmi les spécialité de fer injectable utilisé dans cette indication, FERINJECT qui ne contient pas de dextran, permet une administration rapide, soit en bolus pour de petite dose de 200 mg soit en administration d'au moins 15 min pour la dose maximale de 1000 mg.

4.4. Population cible

L'indication de FERINJECT correspond à de nombreuses situations cliniques, il est difficile d'en faire une liste exhaustive. Les principales situations en terme de fréquence, au cours desquelles une supplémentation en fer injectable pourrait être administrée sont :

- Traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé ou en pré-dialyse
- Traitement des carences en fer chez les patients traités par chimiothérapie en cancérologie
- Traitement des anémies au cours des maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin
- Traitement des anémies aiguës en post-opératoire en chirurgie orthopédique
- Traitement des anémies du post-partum

Traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé ou en pré-dialyse

Actuellement en France, on dénombre 37 000 patients sous dialyse et le nombre de patients nouvellement mis sous dialyse en 2008 a été estimé à 9 000⁷. La proportion de patients présentant une anémie est estimée à 90 % des sujets sous dialyse et 42 % des patients au stade de pré-dialyse⁸. Sur ces bases, le nombre de patients ayant une anémie au stade de dialyse ou pré-dialyse est estimé à **37 000 patients par an**.

Traitement des carences en fer chez les patients traités par chimiothérapie en cancérologie

En 2007, d'après les données issues du PMSI-MCO, 243 386 malades atteints d'une pathologie cancéreuse ont été traités par chimiothérapie en France⁹.

D'après l'étude F-act (2 782 patients inclus en France), sur une période de 12 mois, 74 % des patients pris en charge pour une pathologie cancéreuse ont présenté une anémie¹⁰.

Sur ces bases, on estime à environ 180 000 le nombre annuel de patients avec une anémie secondaire à une chimiothérapie anticancéreuse. Parmi eux, environ 11 %¹¹ présenterait une anémie ferriprive soit environ **20 000 patients par an**.

Traitement des anémies au cours des maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin

D'après une analyse des données issues de la base PMSI-MCO 2008¹¹, sur les 57 177 patients avec un diagnostic principal de maladie de Crohn ou de recto-colite hémorragique, **3369 patients** avaient au moins un diagnostic associé d'anémie ou de transfusion.

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

⁷ Le registre du Réseau épidémiologie et information en néphrologie (Rein)

http://www.invs.sante.fr/beh/2010/09_10/beh_09_10_2010.pdf

⁸ Commission de la Transparence. Avis du 10 février 2010. EPORATIO. <https://www.has-sante.fr>

⁹ La situation du cancer en France en 2009. Institut national du cancer. Octobre 2009

¹⁰ Guardiola E. et col. Prise en charge de l'anémie chez les patients présentant une pathologie maligne : résultats de l'étude F-ACT (French Anaemia Cancer Treatment). Bulletin du Cancer. Volume 94, Numéro 10, 907-14, Octobre 2007

¹¹ Etude non publiée fournie par le laboratoire réalisée à partir de la base de données nationale PMSI-MCO 2008

Traitement des anémies aiguës en post-opératoire en chirurgie orthopédique

D'après une analyse des données issues de la base PMSI-MCO 2008¹¹, sur les 173 207 patients opérés pour une chirurgie orthopédique majeure, un diagnostic associé d'anémie ou une transfusion était codé pour **12 724 patients**.

Traitement des anémies du post-partum

Environ 796 000 naissances sont enregistrées chaque année en France¹².

L'hémorragie du post-partum (définie par la perte de 500 ml de sang ou plus dans les 24 heures qui suivent l'accouchement) représenterait 5 % des accouchements et la tolérance maternelle qui se trouve menacée à partir de 1 000 ml représente 1 % des femmes environ¹³ soit environ **8 000 patientes par an**.

L'analyse de la base PMSI-MCO 2008¹¹ indique que 795 428 séjours ont été recensés pour accouchement. Au cours de ces séjours, un diagnostic associé d'anémie ou une transfusion a été codé chez **3 231 patientes**.

Ainsi, le nombre de femmes susceptibles de recevoir du fer injectable au cours d'une anémie consécutive à une hémorragie du post-partum est estimé entre **3 000 et 8 000 par an**.

En conclusion, les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de FERINJECT.

Toutefois en considérant les données existantes pour certaines des situations cliniques pour lesquelles une supplémentation en fer injectable pourrait être administrée, la population cible de FERINJECT peut être estimée à environ 80 000 patients par an.

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 l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

¹² Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Statistiques d'Etat Civil sur les naissances en 2008. http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=sd20081

¹³ Subtil D, Sommé A, Ardiet E, Depret-Mosser S. Hémorragies du post-partum : fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2004;33(8 Suppl):4S9-4S16