

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 février 2019**

*L'avis de la Commission adopté le 27 juin 2018 a fait l'objet
d'une audition le 12 décembre 2018.
L'avis définitif a été adopté le 20 février 2019.*

carboxymaltose ferrique**FERINJECT 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion**

**B/1 flacon de 2 ml (CIP : 34009 386 812 4 6)
B/5 flacons de 2 ml (CIP : 34009 386 823 6 6)
B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 386 924 7 1)
B/5 flacons de 10 ml (CIP : 34009 386 933 6 2)
B/2 flacons de 10 ml (CIP : 34009 219 394 8 4)
B/1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 585 988 5 2)**

Laboratoire VIFOR FRANCE SA

Code ATC (2014)	B03AC01 (préparations martiales)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. »

SMR et ASMR	<p>La Commission considère que les résultats des trois études cliniques (FAIR-HF, CONFIRM-HF et EFFECT-HF) qui ont évalué FERINJECT chez des adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et ayant une ferritinémie < 100 µg/l ou une ferritinémie entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, avec ou sans anémie, ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Toutes causes de carence martiale et toutes causes d'inflammation curables ou réversibles doivent être recherchées avant le traitement de la carence martiale par une supplémentation en fer. La commission souligne la difficulté de faire le diagnostic biologique de carence martiale chez les patients avec un syndrome inflammatoire biologique¹.</p> <p>Les préparations orales de fer n'étant pas recommandées dans la carence martiale associée à l'insuffisance cardiaque, FERINJECT est un traitement de première intention chez les adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche associée à une carence martiale avec ou sans anémie. Une telle carence martiale peut être affirmée par une ferritinémie < 15 µg/l (définition de la carence martiale par l'OMS) et présumée par une ferritinémie < 100 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 % dans un contexte de syndrome inflammatoire biologique. Compte tenu de l'absence de valeur seuil de ferritine sérique clairement établie pour diagnostiquer une carence martiale absolue en cas d'inflammation liée à l'insuffisance cardiaque, de données de morbi-mortalité (hospitalisations, décès cardio-vasculaires) et de données de tolérance à long terme, un traitement au long cours n'est pas recommandé chez ces patients.</p> <p>Chez les adultes ayant une insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, en l'absence de données probantes en termes d'efficacité sur des critères cliniques fonctionnels et de morbi-mortalité (hospitalisations et décès cardiovasculaires), et en termes de tolérance à long terme, la supplémentation en fer injectable n'est pas recommandée.</p>

¹ Recommandations de la HAS de 2011 sur le choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf

02 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM : 3 mai 2010 (procédure de reconnaissance mutuelle) Nouvelle présentation en flacon de 20 ml autorisée le 19 décembre 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparation antianémique B03A Préparations martiales B03AC Fer, préparations parentérales B03AC01 Fer carboxymaltose

03 CONTEXTE

Il s'agit de la demande de réévaluation de l'ASMR de FERINJECT (carboxymaltose ferrique) à la demande du laboratoire, sur la base de nouvelles données chez les patients insuffisants cardiaques symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et ayant une carence martiale présumée définie par une ferritinémie < 100 µg/l ou une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %.

Au moment de son enregistrement, en 2010, FERINJECT était un médicament soumis à prescription hospitalière. Il a été inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics le 29 décembre 2010.

Dans son avis initial, en 2010, la Commission de la transparence avait reconnu que le service médical rendu par FERINJECT était important et que « 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 ».

Après la mise en évidence d'accidents graves d'hypersensibilité, avec le fer dextran (FERRISAT), la France a sollicité auprès de l'EMA une réévaluation des fers injectables. Le « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC) de l'EMA, en 2013, a conclu que des accidents graves d'hypersensibilité pouvaient survenir avec tous les fers injectables.

Selon les recommandations de l'EMA, le RCP précise depuis que FERINJECT « doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de FERINJECT ».

Pour cette raison, FERINJECT, comme les autres fers injectables, a été réservé à l'usage hospitalier depuis novembre 2013. Il a été radié de la liste « liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux » en février 2014.

Dans son avis du 4 mars 2015 ayant pour objet la réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire, la Commission avait considéré que FERINJECT n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à VENOFER et

les autres spécialités de fer saccharose, dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées.

La Commission avait souligné cependant l'intérêt pratique de perfusions courtes et peu nombreuses avec FERINJECT.

Parmi les études fournies par le laboratoire afin d'évaluer l'efficacité de FERINJECT chez les insuffisants cardiaques ayant une carence martiale présumée figurent :

- l'étude FAIR-HF versus placebo : cette étude a déjà été présentée dans le cadre de la demande d'inscription initiale ;
- l'étude CONFIMR-HF versus placebo : cette étude, prise en compte dans l'AMM, n'avait pas été présentée à la Commission de la transparence ;
- une nouvelle étude, l'étude EFFECT-HF, versus traitement standard.

Sur la base de ces données, le laboratoire sollicite une ASMR IV dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et ayant une ferritinémie < 100 µg/l ou une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %), avec ou sans anémie.

04 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

05 POSOLOGIE

« Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptômes de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de FERINJECT.

FERINJECT doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de FERINJECT (voir rubrique 4.4²).

Posologie

La posologie de FERINJECT est déterminée en plusieurs étapes : [1] détermination des besoins individuels en fer, [2] calcul de la ou des doses de fer à administrer [3] examens de contrôle après la supplémentation en fer. Ces étapes sont décrites ci-dessous :

Etape 1 : Détermination de la dose cumulée de fer

Les besoins individuels en fer à supplémenter avec FERINJECT sont déterminés à partir du poids corporel et du taux d'hémoglobine (Hb) du patient. Se reporter au Tableau 1 pour déterminer les besoins en fer :

Tableau 1 : Détermination des besoins en fer

Hb		Poids corporel du patient		
g/dl	mmol/l	inférieur à 35 kg	de 35 kg à < 70 kg	70 kg et plus
< 10	< 6,2	500 mg	1 500 mg	2 000 mg
de 10 à < 14	de 6,2 à < 8,7	500 mg	1 000 mg	1 500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

² Du RCP.

La carence martiale doit être confirmée par des examens biologiques, comme indiqué à la rubrique 4.1.

Etape 2 : Calcul de la ou des doses individuelles maximales de fer à administrer

La ou les doses appropriées de FERINJECT, basées sur les besoins en fer déterminés ci-dessus, doivent être administrées en tenant compte des points suivants :

Une administration unique de FERINJECT ne doit pas dépasser :

- 15 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par injection intraveineuse) ou 20 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par perfusion intraveineuse),
- 1 000 mg de fer (20 ml de FERINJECT).

La dose cumulée maximale recommandée de FERINJECT est de 1 000 mg de fer (20 ml de FERINJECT) par semaine.

Etape 3 : Examens de contrôle après la supplémentation en fer

Le clinicien doit procéder à la réévaluation en fonction de l'état du patient individuel. Le taux d'Hb doit être réévalué au moins 4 semaines après la dernière administration de FERINJECT afin de laisser le temps nécessaire à l'érythropoïèse et à l'utilisation du fer. Si le patient nécessite une nouvelle supplémentation en fer, les besoins en fer doivent être recalculés sur la base du tableau 1 ci-dessus. (Voir rubrique 5.1¹).

Population particulière – patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés

La dose quotidienne unique maximale de 200 mg de fer injectable ne doit pas être dépassée chez les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés (voir aussi rubrique 4.4¹).

Population pédiatrique

L'utilisation de FERINJECT n'a pas été étudiée chez l'enfant et n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 14 ans. »

06 BESOIN MEDICAL

► Insuffisance cardiaque et carence martiale

L'insuffisance cardiaque consiste en une incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit de sang suffisant pour couvrir les besoins du corps en oxygène, d'abord en cas d'effort puis même au repos. Elle se traduit par syndrome clinique caractérisé par³:

- des symptômes (dyspnée, fatigue) et des signes caractéristiques de l'IC (tachycardie, polypnée, râles crépitants pulmonaires, épanchement pleural, turgescence jugulaire, œdèmes périphériques, hépatomégalie)
- et une preuve objective d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos (cardiomégalie, 3^{ème} bruit cardiaque, souffle cardiaque, anomalie à l'échocardiogramme, élévation du dosage des peptides natriurétiques).

La sévérité de l'IC peut être appréciée par le stade fonctionnel de la Classification de la « New York Heart Association » (NYHA)⁴ :

- stade I : pas de symptôme ni de limitation de l'activité physique ordinaire ;
- stade II : limitation modeste de l'activité physique : à l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations, une dyspnée ;

³ Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008;29:2388-442.

⁴ The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Little Brown & Co;1994. pp 253 –256

- stade III : réduction marquée de l'activité physique : à l'aise au repos, mais une activité physique moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes et des signes objectifs de dysfonction cardiaque ;
- stade IV : limitation sévère : symptômes présents même au repos.

Les comorbidités sont fréquentes chez les patients insuffisants cardiaques, parmi lesquelles la carence martiale tient une place prépondérante car elle peut entraîner une anémie et/ou des altérations du fonctionnement des muscles squelettiques et du muscle cardiaque y compris en l'absence d'anémie et représente un facteur de mauvais pronostic^{5,6,7}. En effet, le fer intervient dans la synthèse de la myoglobine et d'enzymes mitochondriales du cycle de Krebs et dans les réactions d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire mitochondriale. En cas de déficit en fer, la contractilité du muscle cardiaque se trouve altérée⁸.

La quantité totale de fer de l'organisme est extrêmement stable et résulte d'un équilibre entre les entrées et les sorties du métal. Deux tiers du fer sont liés à l'hémoglobine dans les érythrocytes et le fer lié à la transferrine dans le compartiment plasmatique représente 0,1 % du fer total de l'organisme. Le foie contient 10 à 20 % du fer (sous forme non-hémunique lié à la ferritine) et la myoglobine des muscles contient 3 à 4 % du fer total (sous forme hémunique). Le reste est distribué dans les autres tissus. Après dégradation des globules rouges sénescents par les macrophages, le fer contenu dans l'hémoglobine est remis en circulation. La plupart du fer présent dans l'organisme est donc en perpétuel échange entre l'érythropoïèse et les macrophages. Les pertes journalières (desquamation des cellules épithéliales intestinales, micro-saignements, pertes biliaires, desquamation cutanée et transpiration) sont compensées par l'absorption intestinale du fer de l'alimentation⁹. Les apports sont de 10 à 20 mg/jour, les besoins étant estimés à 1 à 2 mg/jour chez l'homme et 2 à 4 mg/jour chez la femme voir 6 mg/ml en cas de grossesse.

La ferritine, principale protéine de stockage du fer est le marqueur qui reflète le mieux les réserves en fer. Les valeurs physiologiques varient de 20 à 200 µg/l pour la femme et de 30 à 300 µg/l pour l'homme. Une augmentation de fer dans les tissus, principalement dans les macrophages, s'accompagne d'une augmentation de la ferritine tissulaire et de la ferritine sérique. De ce fait, une ferritinémie basse inférieure à 15 µg/l est le marqueur le plus fiable d'un épuisement des réserves en fer (définition de l'OMS¹⁰). Cependant, l'inverse n'est pas toujours vrai car il existe de nombreuses causes d'augmentation de la ferritine sérique en dehors de la surcharge en fer, notamment en cas d'inflammation^{1,11}. En effet, l'inflammation entraîne une augmentation de la ferritine sérique, soit directement sous l'effet des cytokines, soit du fait de la rétention du fer dans les macrophages et les hépatocytes (liée à l'augmentation de l'hepcidine sérique).

En cas d'inflammation, on observe également une diminution du taux de transferrine liée à son hypercatabolisme et à la diminution de sa synthèse puisque les stocks de fer sont élevés. Le coefficient de saturation de la transferrine sera donc normal ou diminué mais en proportion moindre qu'en cas de carence martiale vraie en dehors d'un processus inflammatoire¹⁰.

⁵ Yancy CW, Jessup M, Bozhurt B for the task force members. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the ACCF/AHA guideline management of heart failure. *Circulation* 2017;136 (6) e-137-e161

⁶ Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA for the panel. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of heart failure. *Canadian Journal of Cardiology* 2017;33:1342-1433

⁷ Ponikowski P, Voors A, Anker S for the task force members. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975

⁸ Lakhal-Littleton. Mechanisms of cardiac iron homeostasis and their importance to heart function. *Free radical Biology and Medicine* 2019;133:234-237

⁹ Vulont S. Métabolisme du fer. *Archives de Pédiatrie* 201;24:5S32-5S39

¹⁰ Rapport de l'OMS (2011) : Concentrations sériques de ferritine permettant d'évaluer le statut et les carences en fer dans les populations.

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85846/WHO_NMH_NHD_MNM_11.2_fre.pdf?ua=1

¹¹ Charlotte Bazy. Thèse de doctorat en pharmacie. Carence martiale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : exploration et traitements. <http://thesesante.ups-tlse.fr/889/1/2015TOU32035.pdf>

L'examen de référence pour le diagnostic de la carence martiale est l'examen de la moelle osseuse après coloration spécifique du fer. Il donne des résultats semi-quantitatifs. Il nécessite un geste invasif et traumatique et ne peut être utilisé en routine. En pratique, le diagnostic repose sur la ferritine sérique et le coefficient de saturation de la transferrine¹⁰. Les taux de ferritine et de transferrine étant directement modifiés par l'inflammation, il devient difficile d'établir un diagnostic de carence martiale en cas de processus inflammatoire, notamment dans l'insuffisance cardiaque au cours de laquelle, un syndrome inflammatoire biologique est fréquemment observé.

Selon l'étude de Guyatt et al. (1992)^{1,12}, ayant évalué les résultats de 55 études portant sur des sujets anémiques explorés par l'analyse de la moelle osseuse et les marqueurs du métabolisme du fer (ferritine sérique, saturation de la transferrine), protoporphyrine, volume glomérulaire moyen (VGM) et « red cells distribution width » (RDW), il a été établi que par rapport à l'examen de la moelle osseuse, la ferritine était le meilleur marqueur sérique de la carence martiale. Ce dosage avait une valeur diagnostique différente selon la population étudiée : les seuils étaient plus élevés dans les populations de patients ayant une maladie inflammatoire que pour des populations qui n'en présentaient pas. La présence d'une carence martiale n'était pas vraisemblable pour des valeurs de ferritine sériques supérieures à 40 µg/l dans la population générale et supérieures à 70 µg/l pour les patients ayant une pathologie inflammatoire ou hépatique. Cette notion souligne l'importance que connaître le contexte de la maladie pour interpréter les résultats de ferritine sérique. Dans les recommandations de la HAS sur le choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer (2011)¹, il est préconisé de réaliser en première intention, la ferritine sérique : une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer, et il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas. Si besoin (situations d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique et en cas d'incertitude diagnostique avec le dosage de la ferritine), il est recommandé de doser conjointement le fer sérique et la transferrine pour déterminer le coefficient de saturation de la transferrine. Dans ces situations, un coefficient de saturation de la transferrine très bas (discordant avec une ferritine non basse) peut aider au diagnostic d'une carence martiale.

Sur la base des études réalisées avec le carboxymaltose ferrique (FAIR-HF, CONFIRM-HF et EFFECT-HF), il a été proposé les valeurs seuils suivantes de ferritine sérique pour le diagnostic de la carence martiale chez l'insuffisant cardiaque pour tenir compte de l'inflammation sous-jacente : ferritinémie < 100 µg/l ou ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation < 20 %, une ferritinémie < 100 µg/l et coefficient de saturation de la transferrine < 20 % définissant une carence martiale absolue et une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20 % définissant une carence martiale fonctionnelle. Dans ce cas, les stocks en fer sont présents mais pas disponibles¹³. Ces valeurs seuils sont reprises dans les recommandations européennes¹⁴, canadiennes¹⁵ et américaines¹⁶ sur le traitement de l'insuffisance cardiaque, toutefois, elles n'ont pas été justifiées par des preuves scientifiques solides et sont supérieures à la valeur seuil établie par Guyatt et al. (1992) pour une carence absolue dans les états inflammatoires (ferritinémie < 70 µg/l).

Ces deux états ont des étiologies différentes. Les principales causes de carence martiale absolue sont représentées par un saignement chronique.

¹² Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145-53.

¹³ Mc Donagh T. and McDougall L. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral ? *European Journal of Heart Failure* 2015;17:248-26

¹⁴ Ponikowski PP, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016;37:2129-2200

¹⁵ Ezekowitz JA, O'Meara E., McDonald MA and al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology* 2017;33:1342-1433

¹⁶ Yancy CW, Jessup M, Bozhurt B for the task force members. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the ACCF/AHA guideline management of heart failure. *Circulation* 2017; 136:e-137-e161

Les saignements digestifs chroniques sont à envisager en premier chez l'homme ou la femme après la ménopause et amènent à rechercher des symptômes digestifs, la présence de sang dans les selles, une prise médicamenteuse (aspirine, AINS, corticoïdes, anticoagulant). Dans la moitié des cas, il s'agit d'une tumeur cancéreuse. Les saignements gynécologiques sont à rechercher chez la femme (métrorragies, règles abondantes, endométriose, fibrome utérin). Les saignements peuvent être favorisés par un trouble de l'hémostase (hémophilie, maladie de Willebrand). Plus rarement, il s'agit de dons de sang répétés, d'hématurie macroscopique.

Les défauts d'apport de fer s'observent chez le nourrisson, d'autant plus qu'il est prématuré et que la mère était carencée en fer pendant la grossesse, chez la femme lors de la grossesse, en cas de dénutrition et de régime végétarien.

Le défaut d'absorption peut se voir en cas de gastrectomie et en cas de traitement anti-acide, en cas de maladie coeliaque et chez des personnes buvant de grandes quantités de thé.

La carence martiale fonctionnelle, quant à elle, survient sur des états inflammatoires, en particulier dans l'insuffisance cardiaque¹⁹. Il existe des situations mixtes où ces deux mécanismes peuvent coexister¹.

Des résultats récents ont montré l'implication des processus inflammatoires dans le développement et la progression de l'insuffisance cardiaque et des maladies cardiovasculaires^{17,18,19}. L'hepcidine, dont la synthèse hépatique est stimulée par l'augmentation du fer sérique ou de l'inflammation, est un régulateur négatif de l'absorption intestinale du fer et de son recyclage par les macrophages^{20,21}. Elle agit directement sur le transporteur membranaire du fer, la ferroportine. Chez l'insuffisant cardiaque, une diminution du nombre de récepteurs de la transferrine à la surface des cardiomyocytes, contribuerait également à l'installation d'un déficit en fer pour les cellules myocardiques^{7,22,23,24}.

Ces deux types de carence martiale peuvent être, ou non, associés à une anémie définie par une hémoglobine < 13 g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme.

Dans une étude réalisée chez 37 patients insuffisants cardiaques, une carence martiale diagnostiquée à partir de l'examen de la moelle osseuse a été mise en évidence chez 27 patients (73 %), même si leur taux de ferritine sérique était normal ou presque normal²⁵.

Chez 546 patients insuffisants cardiaques (classe II et III majoritaires), Jankowska et al. (2010)²⁶ ont observé des anomalies du bilan martial définies par une ferritinémie < 100 µg ou ≥ 100 µg/l et < 300 µg/l avec une saturation de la transferrine < 20 %, chez 37 % des patients.

Dans une population de 1198 patients insuffisants cardiaques (NYHA classe II) inclus dans un registre observationnel allemand en cardiologie, une carence martiale présumée (ferritinémie < 100 µg ou ≥ 100 µg/l et < 300 µg/l avec une saturation de la transferrine < 20 %), non connue avant l'étude, a été retrouvée chez 42,5 % des patients²⁷.

¹⁷ Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:27.

¹⁸ Cocco G, Jerie P, Amiet P, Pandolfi S. Inflammation in Heart Failure: known knowns and unknown unknowns. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18:1225-1233

¹⁹ Ueland T, Gullestad L, Nymo SH et al. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015 Mar 30;443:71-7

²⁰ Beaumont C., Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *Rev Med Interne* 2013 ; 34:17-25

²¹ Borgeaud M et Perrier A. Carence en fer : une nouvelle cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque ? *Rev Med Suisse* 2016 ;12 :1747-51

²² Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C and Kaye D. Myocardial and systemic iron depletion in Heart failure – Implications for anemia accompanying heart failure. *JACC* 2011;58 :474-80

²³ Zhabyeyev P and Oudit GY. Unravelling the molecular basis for cardiac iron deficiency in heart failure. *Eur Heart J* 2017;38:373-375

²⁴ Fitzsimons S and Doughty RN. Iron deficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J – Cardiovascular Pharmacotherapy* 2015;1:58-64

²⁵ von Haehling S, Ebner N, Evertz R et al. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC. Heart failure* 2019;7:36-46

²⁶ Jankowska EA, Rozntryt P, Witkowska A et al. Iron deficiency : an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010 ;31 :1872-1880

²⁷ Von Haehling S, Gremmler U, Krumm M et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2017;106:436-443

Dans l'étude de Przybylowski et al. (2016)²⁸, chez 269 patients insuffisants cardiaques, une carence martiale absolue présumée définie par une ferritinémie < 100 µg était présente chez 15 % des patients et une carence martiale fonctionnelle (ferritinémie < 100 µg ou ≥ 100 µg/l et < 300 µg/l avec une saturation de la transferrine < 20 %) chez 18 % des patients.

► **Prise en charge de la carence martiale au cours de l'insuffisance cardiaque**

Toutes causes de carence martiale curables ou réversibles doit être recherchée avant de la traiter par une supplémentation en fer.

Le traitement habituel de première intention pour la supplémentation en fer est le fer en préparation orale, cependant, les préparations orales n'ont pas démontré leur efficacité chez les patients ayant une insuffisance cardiaque. L'étude IRONOUT-HF réalisée chez 225 patients ayant une carence martiale associée à une insuffisance cardiaque a montré que l'administration de fortes doses de fer par voie orale a faiblement reconstitué les stocks de fer mais n'a pas permis d'augmenter le pic de consommation maximal d'oxygène à l'effort (VO_2)^{29,30}.

Les recommandations récentes européennes¹³, canadiennes¹⁴ et américaines¹⁵ ont validé l'utilisation des préparations de fer injectables sur la base de 3 études ayant évalué le carboxymaltose ferrique (fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande) et de 2 études ayant évalué le fer saccharose dans la prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire et une carence martiale présumée avec ou sans anémie (ferritinémie < 100 µg/l ou une ferritinémie entre 100 et 299 µg/l et coefficient de saturation de la transferrine < 20 %). Toutefois, les effets observés, bien que statistiquement significatifs, sont modestes et on ne dispose pas d'étude de puissance suffisante pour démontrer un effet sur la morbi-mortalité (notamment les hospitalisations et les décès cardiovasculaires)¹⁵.

Ces études ont fait l'objet de méta-analyses, dont une a été réalisée selon la méthode Cochrane (Qian, 2016). Elles ont conclu à l'efficacité de ces préparations injectables en termes de de distance au test de marche de 6 min, d'hospitalisation toutes causes avec supplémentation en fer, et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque^{31,32}. Toutefois, les hospitalisations étaient des critères secondaires dans ces études et celles-ci n'avaient pas une puissance suffisante pour démontrer un effet sur ce critère.

Les agents stimulant l'érythropoïèse ne sont pas recommandés dans le traitement de la carence martiale associée à l'insuffisance cardiaque.

²⁸ Przybylowski P, Wasilewski G, Golabek K et al. Absolute and functional iron deficiency is a common finding in patients with heart failure and after heart transplantation. *Transplantation proceedings* 2016;48:173-176

²⁹ Ezcowitz JA, O'Meara E, Mc Donald MA et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol* 2017;33:1342-433

³⁰ Lewis GD, Semigran MJ, Givertz MM, et al. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ Heart Fail* 2016;9:e000345.

³¹ Qian C, Wei B, Ding J et al. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;32:151-9

³² Avni T, Leibovivi L and Gafter-Gvili Anat. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *European J Heart Failure* 2012;14:423-9

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

MONOVER est le seul fer injectable ayant une AMM comparable à celle de FERINJECT dans le « traitement de l'anémie ferriprive dans les conditions suivantes :

- lorsque les préparations orales de fer sont inefficaces ou ne peuvent pas être utilisées ;
- lorsqu'il existe un besoin clinique de restaurer rapidement les réserves en fer [...] ».

Il existe d'autres préparations de fer injectables (VENOFER et autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose). Le fer-saccharose n'a pas d'indication dans la carence martiale associée à l'insuffisance cardiaque. Ses indications sont limitées à trois situations cliniques : l'insuffisance rénale, dans un contexte pré- et post-opératoire et les maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin. Cependant, les préparations de fer injectables sont citées dans les recommandations en particulier celles à base de fer-saccharose qui ont fait l'objet d'études cliniques quoique d'un plus faible niveau de preuve, par conséquent, elles peuvent être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Contrairement au carboxymaltose ferrique fer (FERINJECT) et au fer-saccharose (VENOFER et autres spécialités génériques), le fer isomaltoside (MONOVER) n'a pas été étudié dans l'insuffisance cardiaque.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
MONOVER (Fer isomaltoside) <i>Médipha Santé</i>	Oui	Traitement de l'anémie ferriprive dans les conditions suivantes : - lorsque les préparations orales de fer sont inefficaces ou ne peuvent pas être utilisées ; - lorsqu'il existe un besoin clinique de restaurer rapidement les réserves en fer.	14/12/2016	Important	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure de MONOVER par rapport à VENOFER ; - le profil de tolérance, similaire à celui de VENOFER ; - l'absence d'étude clinique comparant MONOVER à FERINJECT ; <p>ASMR V par rapport aux autres fers injectables disponibles (FERINJECT, VENOFER et autres spécialités de fer saccharose) dans le traitement de l'anémie ferriprive lorsque les préparations orales de fer sont inefficaces ou ne peuvent pas être utilisées ou lorsqu'il existe un besoin clinique de restaurer rapidement les réserves en fer.</p> <p>La Commission souligne cependant l'intérêt pratique des modalités d'administration de MONOVER (administration rapide et de dose unique élevée) chez des patients requérant de fortes doses de fer injectable.</p>	Oui

VENOFER (fer saccharose) <i>Vifor France</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - 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 préopératoire : 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 	05/05/1999 (inscription insuffisance rénale et transfusion autologue)	Important	ASMR III dans l'IRC comme alternatives aux autres thérapeutiques martiales. ASMR II lors des transfusions autologues.	Oui
			20/11/2002 (extension indication)	Important	Présente un intérêt dans le traitement des anémies aiguës chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale.	
			30/11/2005 (extension indication)	Important	ASMR V par rapport à MALTOFER.	
Autres spécialités de fer saccharose				Important		Oui

* : classe pharmaco-thérapeutique

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Chez les patients ayant une carence martiale associée à une insuffisance cardiaque, **MONOVER** est un comparateur pertinent. **VENOFER** et les autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique sont également des comparateurs cliniquement pertinents, toutefois, ces spécialités n'ont pas d'AMM dans cette indication.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	30/06/2010 Inscription Collectivités
Indication	« Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. »
SMR	Important
ASMR	<u>ASMR V</u> 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.

Date de l'avis	28/05/2014 Inscription Collectivités d'une nouvelle présentation en flacon de 20 ml
Indication	« Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. »
SMR	Important La commission alerte sur le risque de surcharge en fer chez les patients hémodialysés recevant du fer par voie intra-veineuse ³³ . Elle rappelle la nécessité de respecter le schéma posologique et en particulier la dose maximale quotidienne de 200 mg chez les patients hémodialysés.
ASMR	Complément de gamme <u>ASMR V</u> par rapport aux autres présentations déjà inscrites.

Date de l'avis	04/03/2015 Réévaluation de l'ASMR
Indication	« Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. »
ASMR (libellé)	<u>ASMR V</u> en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à VENOFER et les autres spécialités de fers saccharose, dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. La Commission souligne cependant l'intérêt pratique de perfusions courtes et peu nombreuses avec FERINJECT.

³³ ANSM – Traitement de l'anémie des hémodialysés par solutions de fer IV, l'ANSM rappelle la nécessité de respecter les schémas posologiques de l'AMM - Point d'information du 18/02/2013.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du carboxymaltose ferrique chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite ayant une ferritinémie < 100 µg/l ou ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, avec ou sans anémie, repose principalement sur :

- l'étude FAIR-HF^{34,35} *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 24 semaines, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification NYHA et ayant une carence martiale présumée avec ou sans anémie - cette étude avait été analysée dans l'avis initial d'inscription, elle sera rappelée dans cet avis.

et 2 nouvelles études :

- CONFIRM-HF³⁶ *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 52 semaines, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification NYHA avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 45 % et ayant une carence martiale présumée avec ou sans anémie – cette étude incluse dans le dossier d'AMM, n'avait pas été présentée à la Commission de la transparence.
- EFFECT-HF³⁷ ouverte *versus* le traitement standard (pouvant comprendre le fer oral), d'une durée de 24 semaines, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification NYHA avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 45 %, ayant une carence martiale présumée avec ou sans anémie et une capacité d'effort réduite.

En complément, une analyse combinée de l'ensemble des études ayant comparé le carboxymaltose ferrique au placebo a été réalisée afin d'étudier l'effet du carboxymaltose ferrique sur les ré-hospitalisations cardiovasculaires et la mortalité cardiovasculaire³⁸. Cette analyse combinée a pris en compte les études FAIR-HF, CONFIRM-HF, FER-CARS-01 et EFFICACY-HF (étude comparable à FAIR-HF mais non présentée par le laboratoire car arrêtée prématurément en raison de la mise à disposition des résultats de l'étude FAIR-HF et de difficultés de recrutement), mais pas l'étude EFFECT-HF dont le rapport n'était pas finalisé à la date de sa réalisation. Les résultats de cette analyse combinée ne seront pas décrits ci-après dans la mesure où cette analyse n'était pas prévue a priori, les critères d'inclusion de ces études ne sont pas homogènes et les critères étudiés sont exploratoires.

³⁴ Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G et col. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail.* 2009 Nov;11:1084-91.

³⁵ Anker SD, Colet JC, Filippatos G et col. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*;361.

³⁶ Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J et col. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal* 2015 ;36 :657–668.

³⁷ van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P et col.; EFFECT-HF Investigators. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation.* 2017 Jul 12. pii: CIRCULATIONAHA.117.027497. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.

³⁸ Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ et col. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2017;24. doi: 10.1002/ejhf.823. [Epub ahead of print]

09.2 Efficacité

9.2.1 Etude FAIR-HF (*versus* placebo)

Etude FAIR-HF <i>Versus</i> placebo	
Objectif principal de l'étude	Evaluer, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification NYHA ³⁹ avec une fraction d'éjection ventriculaire $\leq 40\%$ ou $\leq 45\%$ selon la classe NYHA et ayant une ferritinémie $< 100\ \mu\text{g/l}$ ou une ferritinémie comprise entre 100 et 299 $\mu\text{g/l}$ et un coefficient de saturation de la transferrine $< 20\%$, avec ou sans anémie, l'efficacité d'un traitement par FERINJECT <i>versus</i> placebo pendant une durée de 24 semaines.
Méthode	Etude de phase III, <i>versus</i> placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans, ▪ Insuffisance cardiaque stable (classe NYHA II à III) : <ul style="list-style-type: none"> - sans hospitalisation récente pour une raison cardiaque (2 semaines), - pour les patients de classe NYHA II : un antécédent d'admission en soins intensifs ou aux urgences en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque pendant les 24 mois précédant la randomisation, - traitement optimal laissé à la discrétion de l'investigateur comportant un diurétique, un bêtabloquant, et/ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine, sauf en cas de mauvaise tolérance ou de contre-indication, - sans changement de traitement depuis au moins 2 semaines (à l'exception des diurétiques), - sans introduction d'un nouveau traitement de l'insuffisance cardiaque pendant les 4 dernières semaines. ▪ Fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$ chez les patients de classe NYHA II et $\leq 45\%$ chez les patients de classe NYHA III à la visite d'inclusion ou mesure datant de moins de 3 mois. ▪ Concentration en hémoglobine comprise entre 9,5 g/dl et 13,5 g/dl, ▪ Ferritine sérique $< 100\ \mu\text{g/l}$ ou comprise entre 100 et 300 $\mu\text{g/l}$ avec un coefficient de saturation de la ferritine $< 20\%$. <p>Remarque : les patients inclus n'étaient pas en échec les préparations orales de fer, ce qui n'est pas conforme à l'AMM.</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anémie due à une autre cause que la carence martiale, par exemple une hémoglobinopathie, ▪ Antécédent de traitement par érythropoïétine, par fer injectable oral ou IV et/ou transfusion sanguine pendant les 12 semaines précédant l'inclusion, et/ou patients susceptibles de recevoir ces traitements dans les 6 mois, ▪ Dialyse rénale ou traitement immunosuppresseur, ▪ Infection active, saignement cliniquement pertinent, cancer actif, ▪ Antécédent d'infarctus du myocarde, de syndrome coronarien aigu, d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois, ▪ Antécédent de pontage aorto-coronaire, d'intervention vasculaire percutanée ou de chirurgie majeure de moins de 3 mois.
Durée de l'étude	24 semaines
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboxymaltose ferrique : 200 mg 1 fois/semaine, au maximum jusqu'à la semaine 7 en injection intraveineuse ▪ Placebo : même schéma d'administration
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluation globale par le patient selon l'échelle PGA (« Patient Global Assessment »⁴⁰) ▪ Amélioration de l'insuffisance cardiaque selon la classe NYHA ajustée sur la valeur initiale de la classe NYHA, avec prise en compte des patients hospitalisés ou décédés à cette date.
Parmi les critères de	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes entre sa valeur initiale et la

³⁹ « New York Heart Association » :

Classe I : Pas de limitation de l'activité physique. Activité usuelle sans fatigue, dyspnée, palpitations ou douleurs angineuses

Classe II : Aucun symptôme au repos, mais diminution légère de l'activité physique ; l'activité usuelle entraîne soit fatigue, dyspnée, douleurs angineuses ou palpitations

Classe III : Aucun symptôme au repos, mais gêne au moindre effort

Classe IV : Gêne au moindre effort et au repos

⁴⁰ « Patient Global Assessment » : Echelle qui évalue l'évolution de l'état clinique du patient (auto-évaluation par le patient) par rapport au début du traitement, elle est constituée de 7 items : amélioration très importante, amélioration modérée, amélioration mineure, sans changement, aggravation mineure, aggravation modérée, aggravation importante ou hospitalisation.

jugement secondaires	<p>semaine 24,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation des scores des échelles KCCQ⁴¹ (« Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire »)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon repose sur les hypothèses suivantes : une différence moyenne intergroupe de 0,5 pour la gravité de l'insuffisance cardiaque (classe NYHA) et de 0,9 pour le score de l'échelle PGA, une puissance de 90 %, un risque alpha bilatéral de 0,025. Selon ces hypothèses il a été calculé que 402 patients (268 dans le groupe carboxymaltose ferrique et 134 dans le groupe placebo) étaient nécessaires, ce nombre a été porté à 576 afin de prendre en compte que 30 % des patients ne feraient pas la visite à la 24^{ème} semaine. Compte-tenu de l'observation d'un pourcentage moindre de patients ne terminant pas l'étude, ce nombre a été porté à 442 patients par amendement.</p>
Analyse statistique	<p>L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée en population ITT définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>Les deux co-critères de jugement principaux ont été étudiés par une régression polytomique ordonnée. Pour l'analyse de la classe NYHA, le modèle a été ajusté sur sa valeur initiale. Compte-tenu de la présence de 2 co-critères principaux, l'inflation du risque alpha liée aux comparaisons multiples a été prise en compte par la méthode de Benjamini-Hochberg.</p> <p>Chez les patients encore en vie ou non hospitalisés à la date de l'évaluation, les données manquantes ont été remplacées par la dernière valeur disponible (LOCF). Chez les patients hospitalisés, en l'absence de classe NYHA renseignée, une classe IV était imputée, et en l'absence d'évaluation de l'échelle PGA, le score 7 (aggravation importante) était imputé, chez les patients décédés ces imputations étaient respectivement classe IV et « décès ».</p> <p>Aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α n'a été prévue pour l'évaluation des critères de jugement secondaires, par conséquent les résultats relatifs à ces critères sont exploratoires.</p>

Résultats :

► Effectifs des patients

Un total de 461 patient a été randomisé parmi lesquels 459 ont été effectivement traités (population retenue pour l'analyse), 304 par carboxymaltose et 155 par placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 12,2 % dans le groupe carboxymaltose ferrique [principalement pour retrait du consentement (4,3 %), anémie sévère 2,6 %), événement indésirable (1,6 %) et décès (1,3 %)] et 19,4 % dans le groupe placebo [principalement pour retrait du consentement (6,5 %), événement indésirable (4,5 %), anémie sévère (3,9 %) et décès (1,9 %)].

► Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes (voir Tableau 1).

La majorité des patients avait une insuffisance cardiaque de classe NYHA III (carboxymaltose ferrique : 82,6 %, placebo : 81,3 %), la fraction d'éjection ventriculaire gauche était en moyenne de respectivement 31,9 % et 33,0 %.

La concentration en hémoglobine était, à l'inclusion respectivement dans les groupes carboxymaltose ferrique et placebo de 11,9 g/dl et 11,0 g/dl, la ferritine sérique respectivement 52 µg/l et 60 µg/l et le coefficient de saturation de la ferritine de respectivement de 17,7% et de 16,7 %.

A l'inclusion, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes était de 274 mètres dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 269 mètres dans le groupe placebo.

⁴¹ Questionnaire auto-administré qui se compose de 23 questions basées sur des échelles de Likert (en 5, 6 ou 7 points), renseignant plusieurs dimensions (limitation fonctionnelle, symptomatologie en termes de fréquence, sévérité et changement dans le temps, efficacité, qualité de vie, limitation sociale). Le score varie de 0 à 100, un score élevé témoignant d'un meilleur état de santé.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients (population FAS) – Etude FAIR-HF

	Carboxymaltose ferrique N = 304	Placebo N = 155
Age (années), moyenne (ET)	67,8 (10,3)	67,4 (11,1)
Sexe : femmes, n (%)	159 (52,3)	85 (54,8)
Concentration moyenne (ET) en hémoglobine en g/dl*	11,9 (1,3)	11,0 (1,4)
Ferritine sérique moyenne (ET), µg/l*	52,4 (54,5)	60,3 (66,7)
Coefficient moyen (ET) de saturation de la ferritine*, %	17,7 (12,6)	16,7 (8,4)
Classe NYHA, n (%)		
I	0	0
II	53 (17,4)	29 (18,7)
III	251 (82,6)	126 (81,3)
IV	0	0
Fraction d'éjection ventriculaire gauche en %, moyenne (ET)	31,9 (5,5)	33,0 (6,1)
Débit moyen (ET) de filtration glomérulaire*, ml/min	63,8 (21,2)	64,7 (25,4)

► Co-critères de jugement principaux

La répartition des patients selon les différents items de l'échelle PGA (évaluation globale par le patient) à la semaine 24 présentée dans le Tableau 2 montre une différence significative entre les groupes carboxymaltose ferrique et placebo (co-critère de jugement principal).

A la semaine 24, le pourcentage de patients ayant une amélioration importante ou modérée selon le score PGA a été plus important dans le groupe carboxymaltose ferrique que dans le groupe placebo : 50 % *versus* 28 % avec un odd ratio de 2,51 (IC_{95%} = [1,75 ; 3,61], p < 0,001).

Tableau 2 : répartition des patients selon l'échelle PGA à la semaine 24 – Etude FAIR-HF

Echelle PGA n/N (%)	Carboxymaltose ferrique N = 304	Placebo N = 155
Amélioration très importante	47 / 292 (16,1)	15 / 149 (10,1)
Amélioration modérée	100 / 292 (34,2)	26 / 149 (17,4)
Amélioration mineure	77 / 292 (26,4)	41 / 149 (27,5)
Pas de changement	54 / 292 (18,5)	52 / 149 (34,9)
Aggravation mineure	5 / 292 (1,7)	4 / 149 (2,7)
Aggravation modérée	2 / 292 (0,7)	4 / 149 (2,7)
Aggravation importante ou hospitalisation	2 / 292 (0,7)	3 / 149 (2,0)
Décès	5 / 292 (1,7)	4 / 149 (2,7)
Odd ratio, IC_{95%} p	2,513 [1,749 ; 3,609] < 0,001	

* Odd ratio et valeur de p calculées par régression logistique pour la différence entre les traitements à chaque visite et prise en compte des mesures répétées par le modèle Genmod selon un modèle multinomial

La répartition des patients en fonction des classes de gravité de l'insuffisance cardiaque du NYHA à la semaine 24 présentée dans le Tableau 3 montre une différence significative entre le carboxymaltose ferrique et le placebo (2^{ème} co-critère de jugement principal).

A la semaine 24, le pourcentage de patients ayant une insuffisance cardiaque de classe NYHA I ou II a été plus important dans le groupe carboxymaltose ferrique que dans le groupe placebo : 47 % *versus* 30 % avec un odd ratio de 2,40 (IC_{95%} = [1,55 ; 3,71], p < 0,001).

Tableau 3 : répartition des patients selon la classification NYHA à la semaine 24 – Etude FAIR-HF

Classification du NYHA n/N (%)	Carboxymaltose ferrique N = 304	Placebo N = 155
Classe I	17/294 (5,8)	2/150 (1,3)
Classe II	121/294 (41,2)	43/150 (28,7)
Classe III	148/294 (50,3)	97/150 (64,7)
Classe IV	3/294 (1,0)	4/150 (2,7)
Décès	5/294 (1,7)	4/150 (2,7)
Odd ratio, IC_{95%} p	2,400 [1,551 ; 3,715] < 0,001	

* Odd ratio et valeur de p calculées par régression logistique et prise en compte des mesures répétées par le modèle Genmod selon un modèle multinomial

► Résultats exploratoires

Les données sur la qualité de vie sont présentées dans le paragraphe dédié 09.03 Qualité de vie.

A l'inclusion, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes était de 274 mètres dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 269 mètres dans le groupe placebo.

L'amélioration de la distance parcourue en 6 minutes à la semaine 24 a été plus importante dans le groupe carboxymaltose ferrique que dans le groupe placebo : 38,6 mètres versus 10,2 mètres (p < 0,001).

9.2.2 Etude CONFIRM-HF (*versus* placebo)

Etude CONFIRM-HF Versus placebo	
Objectif principal de l'étude	Evaluer, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification NYHA avec une fraction d'éjection ventriculaire ≤ 45 % et ayant une ferritinémie < 100 µg/l ou une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, avec ou sans anémie, l'efficacité d'un traitement par carboxymaltose ferrique versus placebo pendant une durée de 52 semaines.
Méthode	Etude de phase IV, <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique. Randomisation (1 :1) stratifiée selon le site et selon la concentration initiale en hémoglobine (Hb, < 12 g/dl versus ≥ 12 g/dl).
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans, ▪ Insuffisance cardiaque stable (classe NYHA II à III) traitée depuis au moins 4 semaines par un traitement optimal laissé à la discrétion de l'investigateur, à dose stable depuis au moins 2 semaines (à l'exception des diurétiques), ▪ Fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 45 % à la visite d'inclusion ou mesure datant de moins de 3 mois. Cette mesure devait être réalisée au moins 12 semaines après stabilisation du traitement par bêta-bloquant ou mise en place d'un dispositif de resynchronisation, ▪ Peptide natriurétique de type B (BNP) > 100 pg/ml et/ou N-terminal proBNP > 400 pg/ml, ▪ Ferritine sérique < 100 µg/l ou comprise entre 100 et 300 µg/l avec un coefficient de saturation de la ferritine < 20 %.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédent de surcharge martiale acquise, ▪ Antécédent de traitement par érythropoïétine, par fer injectable et/ou transfusion sanguine au cours les 6 semaines précédant l'inclusion, ▪ Traitement par fer oral à dose > 100 mg/jour pendant la semaine précédant la randomisation, ▪ Poids ≤ 35 kg, ▪ Patients requérant une transfusion immédiate ou présentant une concentration en hémoglobine ≥ 15 g/dl, ▪ Anémie due à une autre cause que la carence martiale, par exemple une hémoglobinopathie, ▪ Dialyse rénale (antécédent, actuelle ou planifiée dans les 6 mois à venir), ▪ Antécédent d'infarctus du myocarde, de syndrome coronarien aigu, d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois, ▪ Antécédent de pontage aorto-coronaire, d'intervention vasculaire percutanée ou de chirurgie majeure de moins de 3 mois.
Durée de l'étude	52 semaines

Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboxymaltose ferrique ▪ Placebo <p>Injection intraveineuse en bolus le jour de la randomisation. Les patients pouvaient recevoir une nouvelle injection :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à la semaine 6 en cas d'anémie si Hb < 10 g/dl si le poids à l'inclusion était de moins de 70 kg et Hb < 14 g/dl si le poids à l'inclusion était de 70 kg ou plus, - aux semaines 12, 24 et 36 si la ferritine sérique était inférieure à 100 µg/l ou comprise entre 100 et 300 µg/l avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %. <p>Les doses ont été adaptées en fonction du poids et de la concentration en Hb.⁴².</p>
Critère de jugement principal	Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, ▪ Variation du score de qualité de vie KCCQ.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	La taille de l'échantillon a été calculée à partir de la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes observée pendant l'étude FAIR-HF, soit une variation de 29,1 mètres avec un écart-type de 71,8 mètres, une puissance de 90 %, un risque alpha bilatéral de 0,05. Selon ces hypothèses il a été calculé que 130 patients par groupe de traitement étaient nécessaires, ce nombre a été porté à 150 patients afin de prendre en compte les éventuels patients perdus de vue et les données manquantes.
Analyse statistique	<p>L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée en population ITT définie par l'ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude, et disposant d'au moins une évaluation d'efficacité postérieure à la date de randomisation.</p> <p>Le critère de jugement principal a été analysé par une méthode de covariance (ANCOVA) avec ajustement sur la distance parcourue au test de marche à l'inclusion, la concentration en hémoglobine initiale (< 12 g/dl et ≥ 12 g/dl) et le regroupement des pays d'Europe de l'Ouest (Russie, Ukraine, Pologne et les 6 autres pays combinés).</p> <p>Chez les patients hospitalisés, les données manquantes ont été imputées par la plus mauvaise valeur observée pendant l'étude chez l'ensemble des patients, chez les patients décédés les données manquantes ont été remplacées par la valeur nulle.</p> <p>Dans la mesure où aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α n'a été prévue pour l'analyse des critères de jugement secondaire, les résultats relatifs à ces critères doivent être considérés comme exploratoires.</p>

Résultats :

► Effectifs des patients

Un total de 304 patients (152 dans chaque groupe) a été randomisé, parmi lesquels 150 patients ont effectivement reçu le traitement dans le groupe carboxymaltose ferrique et 151 patients dans le groupe placebo (population retenue pour l'analyse : « Full Analysis set »).

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été 19,1 % dans le groupe carboxymaltose ferrique et 15,8 % patients dans le groupe placebo, principalement pour événement indésirable (9,9 % dans le groupe carboxymaltose ferrique *versus* 11,2 % dans le groupe placebo) et décès (7,9 % *versus* 9,2 %).

► Caractéristique des patients inclus

Les principales caractéristiques des patients étaient globalement comparables dans les deux groupes de traitement (voir Tableau 4, on note cependant un déséquilibre dans la répartition des patients selon les classe du NYHA : 53,3 % des patients dans le groupe carboxymaltose ferrique

⁴² Doses de traitement pendant l'étude et critères de traitement additionnel (dose de fer en mg)

Poids à l'inclusion	< 70 kg			≥ 70 kg		
	< 10 g/dl	10-14 g/dl	>14-<15 g/dl	< 10 g/dl	10-14 g/dl	>14-<15 g/dl
Jour 1	1 000 mg ou placebo	1 000 mg ou placebo	500 mg ou placebo	1 000 mg ou placebo	1 000 mg ou placebo	500 mg ou placebo
Semaine 6	500 mg ou placebo	--	--	1 000 mg ou placebo	500 mg ou placebo	--
Semaines 12, 24 et 36	500 mg ou placebo*	500 mg ou placebo*	500 mg ou placebo*	500 mg ou placebo*	500 mg ou placebo*	500 mg ou placebo*

* : si ferritine sérique < 100 µg/l ou comprise entre 100 et 300 µg/l avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %.

versus 60,3 % dans le groupe placebo en classe I et respectivement 46,7 % versus 39,7 % en classe II.

Tous les patients sauf un avaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire, il s'agissait le plus souvent d'une hypertension (86 %), d'une dyslipidémie (65 %) ou d'un angor (carboxymaltose ferrique : 65 %, placebo : 60 %).

La distance moyenne initiale parcourue au test de marche de 6 minutes était de 288 mètres dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 302 mètres dans le groupe placebo.

Tableau 4 : Principales caractéristiques des patients (population FAS) – Etude CONFIRM-HF

	Carboxymaltose ferrique N = 150	Placebo N = 151
Age (années) Moyenne (ET)	68,8 (9,46)	69,5 (9,33)
Sexe : hommes, n (%)	83 (55,3)	77 (51,0)
Concentration en hémoglobine (g/dl) Moyenne (ET)	12,37 (1,41)	12,42 (1,30)
Ferritine sérique, µg/l Moyenne (ET)	57,01 (48,40)	57,14 (41,60)
Coefficient de saturation de la transferrine, % Moyenne (ET)	20,18 (17,63)	18,21 (8,09)
Classe NYHA, n (%)		
I	0	0
II	80 (53,3)	91 (60,3)
III	70 (46,7)	60 (39,7)
IV	0	0
Fraction d'éjection glomérulaire gauche, % Moyenne (ET)	37,1 (7,45)	36,5 (7,34)
Débit de filtration glomérulaire, ml/min/1,73 m ² Moyenne (ET)	67,8 (20,6)	65,4 (21,5)

ET : écart-type, NYHA : « New York Heart Association »

► Critère de jugement principal

A la semaine 24, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes a été de +17,5 (± 8,2) mètres par rapport à l'inclusion dans le groupe carboxymaltose ferrique et de -15,7 (± -8,0) mètres dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe de 33,2 (± 10,5) mètres en faveur du carboxymaltose ferrique (p = 0,002).

► Résultats exploratoires

A la semaine 52, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes a été améliorée par rapport à l'inclusion de 14 mètres dans le groupe carboxymaltose ferrique et a été diminuée de 22 mètres dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe de 36 (IC_{95%} = [16 ; 57]).

9.2.3 Etude EFFECT-HF (*versus* traitement standard)

EFFECT-HF <i>Versus</i> traitement standard	
Objectif principal de l'étude	Evaluer, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou III selon la classification NYHA avec une fraction d'éjection ventriculaire ≤ 45%, une ferritinémie < 100 µg/l ou une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, avec ou sans anémie, et une capacité d'effort réduite, l'efficacité d'un traitement par carboxymaltose ferrique <i>versus</i> traitement standard pendant une durée de 24 semaines.
Méthode	Etude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, ouverte, <i>versus</i> le traitement standard laissé à la discrétion de l'investigateur

Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans, ▪ Insuffisance cardiaque stable (classe NYHA II à III) traitée depuis au moins 4 semaines par un traitement optimal laissé à la discrétion de l'investigateur, à dose stable depuis au moins 2 semaines (à l'exception des diurétiques), ▪ Fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 45 % à la visite d'inclusion ou mesure datant de moins de 3 mois. Cette mesure devait avoir été réalisée au moins 12 semaines après stabilisation du traitement par bêta-bloquant ou mise en place d'un dispositif de resynchronisation, ▪ Réduction de la capacité d'effort jugée par une consommation maximale d'oxygène (VO₂max) de 10 à 20 ml/kg/min, confirmée par 2 mesures, ▪ peptide natriurétique de type B (BNP) > 100 pg/ml et/ou N-terminal proBNP > 400 pg/ml, ▪ Ferritine sérique < 100 µg/l ou comprise entre 100 et 300 µg/l avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédent de surcharge martiale acquise, ▪ Antécédent de traitement par érythropoïétine, par fer injectable et/ou transfusion sanguine au cours des 6 semaines précédant l'inclusion, ▪ Poids ≤ 35 kg, ▪ Patients requérant une transfusion immédiate ou présentant une concentration en hémoglobine ≥ 15 g/dl, ▪ Dialyse rénale (antécédent, actuelle ou planifiée dans les 6 mois à venir), ▪ Antécédent d'infarctus du myocarde, de syndrome coronarien aigu, d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois, ▪ Antécédent de pontage aorto-coronaire, d'intervention vasculaire percutanée ou de chirurgie majeure de moins de 3 mois.
Durée de l'étude	24 semaines
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboxymaltose ferrique ▪ Traitement standard laissé à la discrétion de l'investigateur <p>Carboxymaltose ferrique : injection intraveineuse en bolus le jour de la randomisation. Les patients pouvaient recevoir une nouvelle injection :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à la semaine 6 en cas d'anémie si Hb < 10 g/dl si le poids à l'inclusion était de moins de 70 kg et Hb < 14 g/dl si le poids à l'inclusion était de 70 kg ou plus, - aux semaines 12, 24 et 36 si la ferritine sérique était inférieure à 100 µg/l ou comprise entre 100 et 300 µg/l avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %. <p>Les adaptations de doses en fonction du poids et de la concentration en Hb sont décrites dans le Tableau 2⁴³.</p>
Critère de jugement principal	Variation de la consommation maximale d'oxygène à l'effort (VO ₂ max), ajustée sur le poids, entre sa valeur initiale et la 24 ^{ème} semaine de l'étude. Sa mesure était réalisée par un clinicien différent, en aveugle du traitement reçu.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	La taille de l'échantillon a été calculée à partir de la variation de la VO ₂ max observée dans une étude antérieure, adaptée afin de tenir compte de son caractère monocentrique, soit une variation de 1,5 ml/kg/min avec un écart-type de 2,8, une puissance de 90 %, un risque alpha bilatéral de 0,05. Selon ces hypothèses il a été calculé que 75 patients par groupe de traitement étaient nécessaires, ce nombre a été porté à 80 patients afin de prendre en compte les éventuels patients perdus de vue et les données manquantes.
Analyse statistique	L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée sur la population ITT définie par l'ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (groupe carboxymaltose ferrique), et disposant d'au moins une évaluation d'efficacité postérieure à la date de randomisation.

⁴³ **Doses de traitement pendant l'étude et critères de traitement additionnel (dose de fer en mg) :**

Poids à l'inclusion	< 70 kg			≥ 70 kg		
	< 10 g/dl	10-14 g/dl	>14-<15 g/dl	< 10 g/dl	10-14 g/dl	>14-<15 g/dl
Jour 1	1 000 mg	1 000 mg	500 mg	1 000 mg	1 000 mg	500 mg
Semaine 6	500 mg	--	--	1 000 mg	500 mg	--
Semaine 12	500 mg*	500 mg*	500 mg*	500 mg*	500 mg*	500 mg*

* : si ferritine sérique < 100 µg/l ou comprise entre 100 et 300 µg/l avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %.

Résultats :

► Effectifs des patients

Un total de 174 a été inclus dont 88 dans le groupe carboxymaltose ferrique et 86 dans le groupe traitement standard (voir Tableau 5).

Parmi ces patients, 86 patients du groupe carboxymaltose ferrique et la totalité des patients du groupe traitement standard ont effectivement reçu le traitement alloué (population retenue pour l'analyse : « Full Analysis Set »).

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 8,0 % (n = 7) dans le groupe carboxymaltose ferrique (principalement pour retrait de consentement) et de 5,8 % (n = 5) dans le groupe traitement standard (principalement pour événement indésirable et décès) (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Effectifs des patients de l'étude EFFECT-HF

	Carboxymaltose ferrique N = 88	Traitement standard N = 86
Patients traités	88	
Patients ayant terminé l'étude	81 (92,0 %)	81 (94,2 %)
Patients ayant arrêté l'étude**	7 (8,0 %)	5 (5,8 %)
Événement indésirable	1 (1,1 %)	4 (4,7 %)
Décès	0	4 (4,7 %)
Patients perdus de vue	1 (1,1 %)	0
Decision de l'investigateur	1 (1,1 %)	0
Violation du protocole	1 (1,1 %)	1 (1,2 %)
Retrait du consentement	2 (2,3 %)	0
Autre	2 (2,3 %)	0

* : 1 patient du groupe carboxymaltose ferrique n'a pas été traité, 1 patient du groupe traitement standard a été traité par carboxymaltose ferrique, il est comptabilisé ici dans le groupe carboxymaltose ferrique, ** : plusieurs raisons étant possibles, le total des motifs est supérieur au nombre de patients ayant arrêté l'étude.

► Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes, excepté un léger déséquilibre entre les groupes pour la répartition des patients dans les classes du NYHA (voir Tableau 6).

La quasi-totalité des patients avait au moins un facteur de risque cardiovasculaire, il s'agissait le plus souvent d'une hypertension (carboxymaltose ferrique : 72,1 %, traitement standard : 65,1 %), d'un infarctus du myocarde (carboxymaltose ferrique : 67,4 %, traitement standard : 64,0 %), d'une dyslipidémie (carboxymaltose ferrique : 61,6 %, traitement standard : 60,5 %) ou d'une revascularisation coronaire (carboxymaltose ferrique : 55,8 %, traitement standard : 51,2 %).

Tableau 6 : Principales caractéristiques des patients (population FAS) – Etude EFFECT-HF

	Carboxymaltose ferrique N = 86	Traitement standard N = 86
Age - Moyenne en années (ET)	62,7 (11,56)	64,4 (11,42)
Sexe : hommes, n (%)	60 (69,8)	69 (80,2)
VO ₂ max Moyenne en ml/kg/min (ET)	13,55 (2,275)	13,36 (2,421)
Classe NYHA, n (%)		
II	61 (70,9)	54 (62,8)
III	25 (29,1)	32 (37,2)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche Moyenne en % (ET)	32,48 (8,734)	31,01 (7,473)
Hb Moyenne en g/dl (ET)	12,93 (1,300)	12,99 (1,458)
Ferritine sérique Moyenne en µg/l (ET)	62,06 (60,639)	64,72 (51,441)
Saturation de la transferrine Moyenne en % (ET)	19,65 (13,714)	20,07 (9,629)
Débit de filtration glomérulaire Moyen en ml/min/1,73 m ² (ET)	63,4 (24,11)	62,4 (24,32)

ET : écart-type, VO₂max : volume d'oxygène consommé maximum, NYHA : « New York Heart Association »

Dans le groupe « Traitement standard », 29/86 patients soit environ un tiers de l'effectif avait un traitement par fer oral. Le fer oral était interdit dans le groupe carboxymaltose ferrique.

► Critère de jugement principal

A l'inclusion, la consommation maximale d'oxygène à l'effort (VO₂max) était de 13,6 ml/kg/min dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 13,4 ml/kg/min dans le groupe traitement standard. Après 24 semaines, il a été observé une différence significative de 1,04 ml/kg/min (p = 0,02020) en faveur groupe carboxymaltose ferrique par rapport au traitement standard en termes de variation moyenne de la VO₂max par rapport à la valeur à l'inclusion (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Variation de la VO₂max à la semaine 24 par rapport à l'inclusion – Etude EFFECT-HF

	Carboxymaltose ferrique N = 86	Traitement standard N = 86	Différence [IC _{95%}] p
VO ₂ max initiale (ml/kg/min)	13,6	13,4	-
Variation de la VO ₂ max à la semaine 24 par rapport à l'inclusion en ml/kg/min [IC _{95%}]	-0,16 [-0,922 ; 0,606]	-1,19 [-1,962 ; -0,426]	1,04 [0,164 ; 1,909] p = 0,02020

VO₂max : volume d'oxygène consommé maximum

09.3 Qualité de vie

Dans les études FAIR-HF, CONFIRM-HF et EFFECT-HF, la qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide du score KCCQ en tant que critère de jugement secondaire. En l'absence de mesure de gestion de l'inflation du risque α , ces données doivent être considérées comme exploratoires.

Dans l'étude FAIR-HF, le score moyen total de l'échelle KCCQ à l'inclusion était de 52,4 dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 52,5 dans le groupe placebo (score maximal de 100). A la semaine 24, la variation du score KCCQ a été de 12,8 ± 21,22 dans le groupe carboxymaltose ferrique *versus* 6,2 ± 18,46 (p < 0,001).

Dans l'étude CONFIRM-HF, la différence intergroupe du score KCCQ n'a pas été significative à la semaine 24. A la semaine 52, le score KCCQ a été de 6,8 dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 2,3 dans le groupe placebo soit une différence de 4,5 (IC_{95%} = [1,1 ; 7,9], p = 0,01).

Dans l'étude EFFECT-HF aucune différence significative n'a été observée sur le score KCCQ entre les groupes carboxymaltose ferrique et traitement standard.

09.4 Tolérance

9.4.1 Données issues des études cliniques

► Etude FAIR-HF

La durée moyenne de traitement a été de 22,3 semaines dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 21,4 semaines dans le groupe placebo.

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 54,1 % des patients du groupe carboxymaltose ferrique et chez 50,6 % de ceux du groupe placebo ; ils étaient graves chez respectivement 10,2 % et 13,0 % des patients. Les EI ont été jugés liés au traitement chez 8,2 % patients du groupe carboxymaltose ferrique et chez 7,1 % patients du groupe placebo. Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 15 patients (4,9 %) du groupe carboxymaltose ferrique et chez 14 patients (9,1 %) du groupe placebo.

Les EI ont été fatals chez 4 patients (1,3 %) du groupe carboxymaltose ferrique et chez 3 patients (1,9 %) du groupe placebo, aucun n'a été jugé lié au traitement. Deux patients supplémentaires, un dans chaque groupe, sont décédés après la période définie de suivi. Aucun des décès n'a été jugé lié au traitement.

Les EI les plus fréquents, observés chez au moins 5 % des patients de l'un des groupes de traitement, ont été des gripes (carboxymaltose ferrique : 4,3 % : placebo : 5,2 %), des céphalées (carboxymaltose ferrique : 3,6 %, placebo : 5,8 %) et des insuffisances cardiaques (carboxymaltose ferrique : 3,3 %, placebo : 6,5 %).

Un EI grave a été observé chez 10,2 % des patients du groupe carboxymaltose ferrique et 13,0 % des patients du groupe placebo. Il s'agissait le plus souvent d'une affection cardiaque (carboxymaltose ferrique : 3,6 %, placebo : 9,1 %).

Les EI graves ont entraîné l'arrêt de l'étude chez 2 patients du groupe carboxymaltose ferrique (1 cas d'hémorragie gastro-intestinale et un cas de kyste rénal, ces deux EI graves n'ont pas été jugés imputables au traitement) et chez 6 patients du groupe placebo (4 cas d'affection cardiaque, 1 cas d'anémie, 1 cas de carcinome basocellulaire et 1 cas de mélanome malin).

Sept patients sont décédés pendant l'étude : 4 patients (1,3 %) dans groupe carboxymaltose ferrique et 3 patients (1,9 %) dans le groupe placebo, aucun n'a été jugé lié au traitement. Deux patients supplémentaires, un dans chaque groupe, sont décédés après la période définie de suivi.

Aucune réaction allergique sévère n'a été observée pendant l'étude. Chez les patients du groupe carboxymaltose ferrique, une décoloration au point d'injection a été observée chez 4 patients et une douleur au point d'injection chez 2 patients.

► Etude CONFIRM–HF

La durée moyenne de traitement a été de 86 jours dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 223 jours dans le groupe placebo, les patients ont poursuivi l'étude pendant respectivement 328 et 342 jours en moyenne.

Au moins un EI a été observé 79,6 % des patients du groupe carboxymaltose ferrique et chez 75,7 % de ceux du groupe placebo ; ils étaient graves chez respectivement 28,3 % et 34,9 %, aucun n'a été jugé imputable au traitement de l'étude. Les EI ont été jugés liés au traitement chez 14 patients (9,2 %) du groupe carboxymaltose ferrique et chez 5 patients (3,3 %) du groupe placebo. Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez un seul patient du groupe carboxymaltose ferrique.

Les EI ont été fatals chez 13 patients (8,6 %) du groupe carboxymaltose ferrique et chez 14 patients (9,2 %) du groupe placebo, aucun n'a été jugé lié au traitement.

Les EI jugés liés au traitement observés chez plus de 1 patient ont été une sensation de chaleur (chez 4 patients du groupe carboxymaltose ferrique), une décoloration au site d'injection (chez 2 patients du groupe carboxymaltose ferrique) et des étourdissements (chez 2 patients du groupe carboxymaltose ferrique et 1 du groupe placebo).

Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 14 patients (9,2 %) du groupe carboxymaltose ferrique et chez 19 (12,5 %) du groupe placebo. Un seul a été jugé lié au traitement, il s'agissait d'une urticaire chez un patient du groupe carboxymaltose ferrique. Tous ces événements, sauf un dans chaque groupe (urticaire chez un patient du groupe carboxymaltose ferrique et un ulcère gastrique chez un patient du groupe placebo) ont été graves.

Dans le groupe carboxymaltose ferrique, un EI de type réaction allergique (incluant les réactions au point d'injection) jugé lié au traitement a été observé chez 11 patients : une sensation de chaleur (chez 4 patients), une décoloration au site d'injection (chez 2 patients), un hématome post-procédure, un érythème, un rash, une décoloration cutanée, un flush et une urticaire ont été rapportés chacun chez 1 patient. Aucun de ces EI n'était grave. Aucun EI de ce type jugé lié au traitement n'a été observé dans le groupe placebo

► Etude EFFECT-HF

La durée moyenne de traitement a été de 38 jours dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 146 jours dans le groupe traitement standard ; 42,0 % des patients du groupe carboxymaltose ferrique ont reçu 1 injection, 54,5 % en ont reçu 2 et seulement 3 patients (3,4%) en ont reçu 3 et ils ont reçu en moyenne 1 205 mg de fer.

Au moins un EI a été observé 67,0 % des patients du groupe carboxymaltose ferrique et chez 48,2 % de ceux du groupe traitement standard ; ils ont été considérés comme graves chez respectivement 31,8 % et 18,8 % des patients, aucun n'a été jugé imputable au traitement de l'étude. Les EI ont été jugés liés au traitement chez 8 patients (9,1 %) du groupe carboxymaltose ferrique et aucun patient du groupe traitement standard. Un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients (2,3 %) du groupe carboxymaltose ferrique et 5 patients (5,9 %) du groupe traitement standard.

Les EI ont été fatals chez aucun patient (8,6 %) du groupe carboxymaltose ferrique et chez 5 patients (5,9 %) du groupe traitement standard, aucun n'a été jugé lié au traitement.

Les EI jugés liés au traitement observés ont été un surdosage accidentel chez 3 patients (aucun n'ayant été associé à un EI), des étourdissements pendant la procédure chez 1 patient, des nausées et des céphalées chez 2 patients chacun et un eczéma chez 1 patient.

Aucune réaction d'hypersensibilité ou allergique ou de réaction au site d'injection n'a été observée.

9.4.2 Données de pharmacovigilance

Le dernier « Periodic Safety Update Report » (PSUR) couvre la période du 2 janvier 2016 au 1er janvier 2017.

Pendant cette période, 2 nouveaux signaux (convulsion et complications osseuses liées à une diminution des taux de phosphates) ont été analysés, 2 signaux (convulsions et thrombopénie) ont été clos et réfutés et 4 sont encore en cours de suivi (phlyctènes et décoloration cutanée, néoplasme et complications osseuses liées à une diminution des taux de phosphates).

9.4.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Dans la version 9.1 du PGR, Les risques suivis sont détaillés ci-dessous :

Risques importants identifiés :

- hypersensibilité / réaction anaphylactoïde
- diminution transitoire du phosphore sanguin,
- erreurs médicamenteuses,
- réactions au site d'injection/perfusion.

Risques importants potentiels :

- hémossidérose.

Information manquante :

- utilisation chez les enfants de moins de 14 ans,
- utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes,
- utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique,
- utilisation chez les patients présentant une pathologie infectieuse,
- utilisation à long terme.

9.4.4 Données issues du RCP

Selon le RCP de FERINJECT, l'effet indésirable le plus fréquemment signalé est la nausée (qui survient chez 2,9 % des sujets), suivi des réactions au site d'injection/de perfusion, de

l'hypophosphatémie, des céphalées, des bouffées vasomotrices, des étourdissements et de l'hypertension.

Les réactions au site d'injection/de perfusion sont composées d'effets indésirables signalés individuellement comme peu fréquents ou rares.

Au cours des essais cliniques, les valeurs minimales de phosphore sérique ont été observées après environ 2 semaines et elles étaient revenues à la normale environ 4 à 12 semaines après administration de FERINJECT.

L'effet indésirable le plus grave est la réaction anaphylactoïde (rare).

Dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », il est précisé notamment que chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, le fer par voie parentérale ne doit être administré qu'après évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. L'administration parentérale de fer est à éviter chez les patients atteints d'anomalies fonctionnelles hépatiques où la surcharge martiale constitue un facteur déclenchant, notamment en cas de porphyrie cutanée tardive (PCT). Une surveillance étroite du bilan martial est conseillée afin d'éviter toute surcharge martiale.

Il n'existe aucune donnée de sécurité sur les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés recevant des doses uniques de plus de 200 mg.

Concernant le risque d'extravasation, il est recommandé de prendre toutes les précautions pour éviter une extravasation lors de l'administration de FERINJECT. Celle-ci peut provoquer une irritation de la peau et une coloration brune qui peut persister au point d'injection. En cas d'extravasation, l'administration de FERINJECT doit être interrompue immédiatement.

09.5 Résumé & discussion

► Résumé

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du carboxymaltose ferrique (FERINJECT) injectable dans le traitement de la carence martiale présumée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque repose sur trois études cliniques dont deux *versus* placebo (FAIR-HF et CONFIRM-HF randomisées en double aveugle) et une *versus* traitement standard (AFFECT-HF ouverte).

Les patients inclus dans ces études, tous des adultes, devaient avoir une insuffisance cardiaque stable de classe II ou III selon la classification du NYHA avec une fraction d'éjection ventriculaire réduite $\leq 40\%$ ou $\leq 45\%$ en fonction des études, associée à une carence martiale définie par une ferritine sérique $< 100\ \mu\text{g/l}$ ou comprise entre 100 et $300\ \mu\text{g/l}$ avec un coefficient de saturation de la transferrine $< 20\%$, avec présence ou non d'une anémie. Dans l'étude FAIR-HF, le carboxymaltose ferrique a été administré à la dose de 200 mg 1 fois/semaine au maximum jusqu'à la semaine 7 tandis que dans les études CONFIRM-HF et AFFECT-HF, il a été administré en bolus (dosage en fonction du poids et de la concentration en hémoglobine) le jour de la randomisation et pouvaient recevoir une 2^{ème} injection en cas d'anémie.

Dans l'étude FAIR-HF (n = 459, randomisation 2:1), après 24 semaines de traitement, le carboxymaltose ferrique a été supérieur au placebo pour les deux co-critères de jugement principaux :

- l'amélioration du score d'appréciation globale par le patient (score PGA : « Patient Global Assessment ») avec un score coté important ou modéré : 50 % des patients dans le groupe carboxymaltose ferrique *versus* 28 % dans le groupe placebo (p < 0,001).
- l'amélioration de l'insuffisance cardiaque selon la classe NYHA (ajustée sur la valeur initiale) en NYHA classe I ou II : 47 % dans le groupe carboxymaltose ferrique *versus* 30 % dans le groupe placebo (p < 0,001).

Dans l'étude CONFIRM-HF (n = 304, randomisation 1:1), le carboxymaltose ferrique a été supérieur au placebo en termes de distance parcourue au test de marche de 6 minutes évalué à 24 semaines (critère de jugement principal) avec une amélioration de 17,5 ($\pm 8,2$) mètres dans le

groupe carboxymaltose ferrique et une diminution de 15,7 (\pm 8,0) mètres dans le groupe placebo soit une différence de 33,2 (\pm 10,5) mètres ($p = 0,002$).

Dans l'étude EFFECT-HF ($n = 174$, randomisation 1 :1), le carboxymaltose ferrique a été comparé au traitement standard qui était laissé à la discrétion de l'investigateur (environ un tiers des patients était sous fer oral). Après 24 semaines de traitement, le carboxymaltose ferrique injectable a été supérieur au traitement standard sur la variation de la consommation maximale d'oxygène à l'effort : variation de -0,16 ml/kg/min dans le groupe carboxymaltose ferrique et de -1,19 ml/kg/min dans le groupe traitement standard ($p = 0,2020$).

Dans les trois études, les événements indésirables liés au traitement par ont été conformes au profil connu pour le carboxymaltose ferrique. Aucune réaction anaphylactoïde n'a été rapportée au cours de ces études.

► Discussion

FERINJECT a une AMM dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Le laboratoire revendique une amélioration du service rendu dans une sous-population de l'indication de l'AMM représentée par les patients ayant une ferritinémie $< 100 \mu\text{g/l}$ ou une ferritinémie entre 100 et 299 $\mu\text{g/l}$ et un coefficient de saturation de la transferrine $< 20 \%$, avec ou sans anémie, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les préparations orales de fer sont habituellement recommandées en première intention dans le traitement de la carence martiale, toutefois, elles n'ont pas démontré leur efficacité dans la carence martiale associée à l'insuffisance cardiaque (étude IRONOUT de 2016 négative⁷) et ne sont donc pas recommandées dans le traitement de la carence martiale associée à une insuffisance cardiaque.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une carence martiale présumée (définie par une ferritine sérique $< 100 \mu\text{g/l}$ ou comprise entre 100 et 299 $\mu\text{g/l}$ avec un coefficient de saturation de la transferrine $< 20 \%$) avec ou sans anémie, les études *versus* placebo ont montré la supériorité du carboxymaltose ferrique injectable sur différents critères cliniques fonctionnels : appréciation globale du patient (PGA), gravité de l'insuffisance cardiaque (NYHA) et test de marche de 6 min. Ces effets peuvent être considérés comme modestes et il convient de noter le caractère subjectif de ces scores. Le carboxymaltose ferrique a aussi montré sa supériorité par rapport au traitement standard en termes de consommation maximale d'oxygène à l'effort ($\text{VO}_2 \text{ max}$). Dans le groupe « traitement standard », environ un tiers des patients étaient traités par fer oral. La différence observée entre les deux groupes en termes de variation de la consommation maximale d'oxygène à l'effort (1,04 ml/kg/min) n'est pas cliniquement pertinente.

Les résultats sur la qualité de vie sont des données qui ne peuvent être retenues dans la mesure où il s'agit d'un critère de jugement secondaire pour lequel aucune mesure de gestion de l'inflation du risque alpha n'a été prévue au protocole.

Aucune démonstration robuste de l'efficacité du carboxymaltose ferrique injectable n'a été faite en termes de réduction des hospitalisations et des décès cardiovasculaires qui sont des critères cliniques plus pertinents. Une étude est en cours pour évaluer l'efficacité du carboxymaltose ferrique sur ces critères (voir paragraphe 010.6 ci-après).

Le carboxymaltose ferrique n'a pas été comparé à d'autres fers injectables.

Il existe des doutes sur la transposabilité des résultats de ces études dans la mesure où la population incluse comporte d'une part, des patients ayant une probable carence martiale absolue (définie par une ferritinémie $< 100 \mu\text{g/l}$ et un coefficient de saturation $< 20 \%$) et d'autre part, des patients dont la carence martiale ne peut être facilement authentifiée du fait d'un syndrome inflammatoire, et caractérisée par une ferritinémie comprise entre 100 et 299 $\mu\text{g/l}$ avec un coefficient de saturation de la transferrine $< 20 \%$, populations dans lesquelles on peut s'attendre à une efficacité différente du carboxymaltose ferrique injectable du fait d'étiologies différentes pour ces deux types d'anomalies du bilan martial. Les données cliniques fournies ne permettent pas

d'évaluer spécifiquement l'efficacité du carboxymaltose ferrique injectable dans la carence martiale définie par une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %. En effet, aucune stratification sur le taux de ferritine n'ayant été prévue au protocole, seulement 10 % des patients inclus avaient une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20 % et aucune mesure de gestion de l'inflation du risque alpha n'était prévue pour les analyses en sous-groupes, bien que celles-ci étaient prévues a priori. Par conséquent, les données sont insuffisantes pour démontrer l'efficacité du carboxymaltose ferrique injectable dans cette sous-population de l'étude.

Il existe également un doute sur la transposabilité des résultats en raison de l'absence de validation des seuils de ferritine sérique proposés par le laboratoire pour définir une carence martiale absolue et une carence martiale « fonctionnelle ». Dans aucune des trois études, la proportion de patients avec une carence martiale certaine (ferritinémie < 15 µg/l) n'était précisée et selon Guyatt et al. (1992)¹¹, qui ont étudié la relation entre ferritine sérique et diagnostic de la carence martiale par l'examen de la moelle osseuse non sensible à l'inflammation, le seuil pour définir une carence martiale absolue est une ferritinémie < 70 µg/l.

Enfin, il existe des doutes sur les bénéfices à long terme sur des critères de morbi-mortalité plus pertinents tels que les hospitalisations et les décès cardiovasculaires, et sur la tolérance à long terme en raison, d'une part, du risque de surcharge en fer chez des patients qui ont une carence martiale fonctionnelle et dont les stocks en fer sont pourvus et, d'autre part, de l'absence de système d'élimination du fer chez l'homme (le fer est recyclé par l'organisme et les pertes quotidiennes (desquamation des cellules épithéliales intestinales, micro-saignements, pertes biliaires, desquamation cutanée et transpiration) sont très faibles. Les risques associés au développement d'une hémochromatose iatrogène n'ont pas pu être évalués du fait du caractère limité dans le temps du suivi médian des patients dans les trois études.

Au total, compte-tenu des résultats issus des études ayant inclus des adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et ayant une ferritinémie < 100 µg/l ou une ferritinémie entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 % et notamment :

- de l'inclusion de patients ayant des anomalies du bilan martial pour lesquelles l'appréciation de l'état de carence martiale est difficile et arbitrairement séparées en deux catégories : soit une carence martiale possible (définie dans les études par une ferritinémie < 100 µg/l), soit un état inflammatoire chronique appelé « carence martiale fonctionnelle » (définie dans les études par une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %), susceptibles de répondre de façon différente au traitement par fer injectable, et de l'absence de démonstration de l'efficacité spécifique du fer injectable dans la carence martiale dite « fonctionnelle »,
- de l'efficacité modeste du carboxymaltose ferrique *versus* placebo ou traitement standard sur les critères de jugement principaux de ces études : amélioration de l'état général évalué par les patients (PGA), symptomatologie de l'insuffisance cardiaque (score NYHA) et test de marche de 6 mn,
- de l'absence d'effet cliniquement pertinent sur la consommation d'O₂ à l'effort,
- du caractère subjectif des scores PGA et NYHA et du caractère peu reproductible de la mesure du pic de consommation d'O₂ à l'effort, ce qui augmente l'incertitude sur la quantité d'effet apportée par le fer injectable dans ces populations,
- de l'absence de données méthodologiquement recevables sur des critères de jugement pertinents tels que l'amélioration de la qualité de vie, la réduction du risque d'hospitalisation et de décès cardiovasculaire,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, notamment du risque de survenue d'une hémochromatose,

la Commission considère que ces données ne sont pas de nature à remettre en cause ses conclusions précédentes concernant l'intérêt du fer injectable dans la carence martiale absolue au cours l'insuffisance cardiaque. Elles ne permettent pas de se prononcer sur l'intérêt du carboxymaltose ferrique injectable dans la carence martiale « fonctionnelle » pour laquelle les stocks de fer sont présents mais pas disponibles. Elle s'interroge sur le risque de surcharge en fer lors de traitements à long terme dans cette population, notamment en cas de carence martiale « fonctionnelle ».

09.6 Etudes en cours ou à venir

L'étude FER-CARS-006 (AFFIRM-AHF), étude de phase IV, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo, est en cours de recrutement chez des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité du carboxymaltose ferrique jugée par la réduction des ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès cardiovasculaires. Les résultats de cette étude sont attendus en 2020.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les préparations orales de fer n'ayant pas démontré leur efficacité clinique dans le traitement de la carence martiale associée à l'insuffisance cardiaque, elles ne sont pas appropriées dans cette situation clinique. L'utilisation de préparations de fer injectables a été validée par les recommandations récentes européennes¹³, canadiennes¹⁴ et américaines¹⁵, principalement sur la base des études cliniques réalisées avec le carboxymaltose ferrique chez des patients ayant une ferritinémie < 100 µg/l ou une ferritinémie comprise entre 100 µg/l et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, avec ou sans anémie, sur des critères fonctionnels. Toutefois, selon les recommandations américaines, les résultats d'une étude de puissance suffisante pour démontrer un effet sur la morbi-mortalité (notamment les hospitalisations et les décès cardiovasculaires) sont attendus afin de pouvoir faire une recommandation forte pour l'utilisation du fer injectable chez les insuffisants cardiaques¹⁵. Il convient de noter aussi que les seuils retenus comme critères d'inclusion des études avec le carboxymaltose ferrique pour diagnostiquer une carence martiale, bien acceptés par les sociétés savantes en cardiologie, ne sont pas validés par des données scientifiques de haut niveau de preuve.

Les données cliniques avec le carboxymaltose ferrique injectable ne permettent pas de distinguer l'efficacité éventuelle du carboxymaltose ferrique injectable dans la population des patients avec une carence martiale certaine par rapport aux autres patients pour lesquels on peut s'attendre à une efficacité et une tolérance différentes du fer injectable avec notamment un risque de surcharge en fer chez des patients traités au long cours alors que les stocks en fer sont déjà pourvus bien que non disponibles. En effet, la grande majorité des patients (environ 90 %) avaient une ferritinémie < 100 µg/l et la médiane était de 40 à 50 µg/l dans les études FAIR-HF, CONFIRM-HF et EFFECT-HF

La commission souligne que la première étape de la prise en charge d'une carence martiale est le diagnostic et le traitement de sa cause, notamment la recherche d'un saignement chronique occulte. Il est rappelé que le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés (voir les recommandations de la HAS de 2011 sur le choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer¹).

Les syndromes inflammatoires chroniques étant responsables d'une rétention du fer dans les macrophages et les hépatocytes, qui devient indisponible, en particulier dans l'insuffisance cardiaque, toutes causes d'inflammation curables ou réversibles doivent être recherchées avant d'introduire une supplémentation en fer.

L'administration par voie intraveineuse de fer et le risque de réactions anaphylactiques pendant et après l'injection imposent une administration à l'hôpital (hospitalisation de jour). L'AMM de FERINJECT permet l'administration d'une grande quantité de fer, soit en bolus pour de petites doses de 200 mg, soit en administration d'au moins 15 min pour la dose maximale de 1000 mg. Ces caractéristiques pratiques permettent de limiter le nombre d'injections et le temps passé à l'hôpital.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Toutes causes de carence martiale et toutes causes d'inflammation curables ou réversibles doivent être recherchées avant le traitement de la carence martiale par une supplémentation en fer. La commission souligne la difficulté de faire le diagnostic biologique de carence martiale chez les patients avec un syndrome inflammatoire biologique¹.

Les préparations orales de fer n'étant pas recommandées dans la carence martiale associée à l'insuffisance cardiaque, FERINJECT est un traitement de première intention chez les adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche associée à une carence martiale avec ou sans anémie. Une telle carence martiale peut être affirmée par une ferritinémie < 15 µg/l (définition de la carence martiale par l'OMS) et présumée par une ferritinémie < 100 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 % dans un contexte de syndrome inflammatoire biologique. Compte tenu de l'absence de valeur seuil de ferritine sérique clairement établie pour diagnostiquer une carence martiale absolue en cas d'inflammation liée à l'insuffisance cardiaque, de données de morbi-mortalité (hospitalisations, décès cardio-vasculaires) et de données de tolérance à long terme, un traitement au long cours n'est pas recommandé chez ces patients.

Chez les adultes ayant une insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une ferritinémie comprise entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, en l'absence de données probantes en termes d'efficacité sur des critères cliniques fonctionnels et de morbi-mortalité (hospitalisations et décès cardiovasculaires), et en termes de tolérance à long terme, la supplémentation en fer injectable n'est pas recommandée.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service médical rendu et amélioration du service médical rendu

La Commission considère que les résultats des trois études cliniques (FAIR-HF, CONFIRM-HF et EFFECT-HF) qui ont évalué FERINJECT chez des adultes atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique avec réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et ayant une ferritinémie < 100 µg/l ou une ferritinémie entre 100 et 299 µg/l et un coefficient de saturation de la transferrine < 20 %, avec ou sans anémie, ne sont pas de nature à modifier ses précédentes conclusions.

011.2 Population cible

Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier la population cible précédemment définie.