

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

carboxymaltose ferrique

FERINJECT 50 mg/ml,

dispersion injectable pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 14 février 2024

- Carence martiale
- Enfants âgés de 1 à 13 ans
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou qu'elles ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission rappelle que toutes les causes de carence martiale curables ou réversibles doivent être recherchées, via une enquête appropriée, avant de la traiter par une supplémentation en fer. Chez l'enfant, comme chez l'adulte, FERINJECT (carboxymaltose ferrique) est un traitement de 1^{re} intention de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou qu'elles ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement, chez les patients âgés de 1 à 13 ans.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. La Commission considère que FERINJECT (carboxymaltose ferrique) 50 mg/ml (solution injectable/pour perfusion) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle chez les patients âgés de 1 à 13 ans qui comprend les comparateurs pertinents VENOFER (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose) et autres spécialités de fer injectable à base de fer saccharose.
Population cible	Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer précisément le nombre d'enfants atteints de carence martiale chez les enfants âgés de 1 à 13 ans d'une part, et d'autre part, parmi eux, la prévalence de ceux qui nécessitent un traitement de fer injectable lorsque les préparations orales de fer ne sont pas

efficaces ou ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement.

Pour rappel, l'estimation précédente de la population cible de FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique) avait été de 80 000 patients adultes en considérant les données existantes pour certaines situations cliniques pour lesquelles une supplémentation en fer injectable pourrait être administrée. La population cible chez l'enfant est donc vraisemblablement plus restreinte.

Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle chez l'enfant	8
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1	Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission	11
3.2.2	Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'extension	12
3.3	Profil de tolérance	14
3.4	Données d'utilisation	16
3.5	Modification du parcours de soins	16
3.6	Programme d'études	16
4.	Discussion	17
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3	Service Médical Rendu	19
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5	Population cible	21
5.6	Demande de données	22
5.7	Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées	carboxymaltose ferrique (B03AC) FERINJECT 50 mg/ml, dispersion injectable pour perfusion – 1 flacon en verre de 2 ml (CIP : 34009 386 812 4 6) – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 386 924 7 1) – 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 585 988 5 2)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VIFOR FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « FERINJECT est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque : – les préparations orales de fer ne sont pas efficaces. – les préparations orales de fer ne peuvent pas être utilisées. – il existe un besoin clinique d'administrer du fer rapidement. Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés. » La demande concerne uniquement la population pédiatrique (1 à 13 ans) présentant une carence martiale.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 3 mai 2010 (reconnaissance mutuelle) Date des rectificatifs du RCP et teneur : – 01 avril 2020 (rubrique 4.6) : ajout du risque de bradycardie fœtale. – 07 mai 2020 (rubrique 4.1) : modification des indications thérapeutiques « FERINJECT est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque (voir rubrique 5.1) : – les préparations orales de fer ne sont pas efficaces, – les préparations orales de fer ne peuvent pas être utilisées, – il existe un besoin clinique d'administrer du fer rapidement ». – 06 août 2020 (rubrique 4.4) : ajout du syndrome de Kounis dans les réactions d'hypersensibilité. – 02 novembre 2020 (rubrique 4.4) : remplacement de l'hypophosphatémie par l'ostéomalacie hypophosphatémique dans les réactions d'hypersensibilité – 15 mars 2023 (rubriques 4.2, 4.8 et 5.1) : ajout des données chez les patients pédiatriques âgés entre 1 et 13 ans ayant une carence martiale. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH)
Posologie dans l'indication évaluée	« 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. [....] Enfants et adolescents âgés de 1 à 13 ans

	Une administration unique de FERINJECT ne doit pas dépasser : · 15 mg de fer/kg de poids corporel, · 750 mg de fer (15 ml de FERINJECT). La dose cumulée maximale recommandée de FERINJECT est de 750 mg de fer (15 ml de FERINJECT) par semaine. Si les besoins totaux en fer sont plus élevés, l'administration d'une dose supplémentaire doit être espacée d'au moins 7 jours de la première dose. [....] Chez les enfants âgés de 1 à 13 ans, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel, mais ne doit pas dépasser 750 mg de fer. Lors de la perfusion intraveineuse, FERINJECT doit exclusivement être dilué dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V. [....] Remarque : pour des raisons de stabilité, FERINJECT ne doit pas être dilué à des concentrations inférieures à 2 mg de fer/ml (sans compter le volume de dispersion de carboxymaltose ferrique). Pour des informations complémentaires concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 [...] « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit de fer trivalent pour préparations parentérales.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, le médicament est pris en charge dans une indication superposable à celle de l'AMM française et sans restriction en Allemagne (2007), aux Pays-Bas (2009), en Italie (2013) et en Espagne (2010, dosage 500 mg uniquement). Au Royaume-Uni, une AMM a été octroyée en mai 2008 avec un périmètre excluant les patients en hémodialyse. Pour les Etats-Unis, une AMM a été octroyée en avril 2015 chez les patients en échec ou ne tolérant pas les sels de fer par voie orale.
Rappel des évaluations précédentes	La Commission de la transparence (CT) a examiné FERINJECT (carboxymaltose ferrique) à plusieurs reprises : – Avis du 30 juin 2010¹ : demande d'inscription sur la liste des collectivités dans l'indication « Traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés ». La CT lui a octroyé : • un SMR important lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées et • un ASMR V par rapport aux autres spécialités de fer injectable. Cette spécialité qui ne contient pas de dextran représente un moyen supplémentaire utile en raison de ses modalités d'utilisation. – Avis du 20 octobre 2010 : demande d'inscription Sécurité Sociale

¹ HAS. Commission de la transparence. Avis d'inscription sur FERINJECT (carboxymaltose ferrique) du 30 juin 2010.

	– Avis du 28 mai 2014² : demande d'inscription sur la liste des Collectivités d'un complément de gamme. À noter que la Commission avait alerté sur le risque de surcharge en fer chez les patients hémodialysés recevant du fer par voie intra-veineuse et rappelé la nécessité de respecter le schéma posologique et en particulier la dose maximale quotidienne de 200 mg chez les patients hémodialysés. – Avis du 04 mars 2015³ : réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire. La CT a octroyé une ASMR V en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à VENOFER (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose) 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 CT avait souligné l'intérêt pratique de perfusions courtes et peu nombreuses avec FERINJECT (carboxymaltose ferrique). – Avis du 20 février 2019⁴ : réévaluation de l'ASMR de FERINJECT (carboxymaltose ferrique) 50 mg/ml à la demande du laboratoire dans la sous-population des patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique. Cet avis concernait uniquement l'adulte.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 31 janvier 2024. • Date d'adoption : 14 février 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La carence martiale est la carence nutritionnelle la plus répandue chez les enfants et les adolescents dans le monde (notamment dans les pays en voie de développement marqués par la sous-nutrition).⁵ Une incidence accrue de carence en fer dans la population pédiatrique est observée à trois grandes périodes de l'enfance : pendant la période néonatale, chez les enfants d'âge préscolaire et chez les adolescents, où elle touche particulièrement les jeunes femmes⁶ du fait des menstruations).

Il y a 3 stades pour définir la carence martiale : le premier, celui de la déplétion des réserves se traduit par une baisse isolée de la ferritine. Le deuxième reflète la baisse du transport du fer et le déficit en fer de l'érythropoïèse. Elles précèdent l'hypochromie et la microcytose franches caractéristiques de l'anémie ferriprive, troisième stade de la carence en fer.

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 transferrine⁷.

² HAS. Commission de la transparence. Avis d'inscription sur FERINJECT (carboxymaltose ferrique) du 28 mai 2014.

³ HAS. Commission de la transparence. Avis d'inscription sur FERINJECT (carboxymaltose ferrique) du 04 mars 2015.

⁴ HAS. Commission de la transparence. Avis d'inscription sur FERINJECT (carboxymaltose ferrique) du 20 février 2019.

⁵ WHO. Daily iron supplementation in infants and children. 2016.

⁶ Mattiello V, Schmugge M, Hengartner H, et al. Diagnosis and management of iron deficiency with or without anemia: consensus recommendation of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. Eur J Pediatr 2020;179:527-45.

⁷ Rapport de l'OMS (2011) : Concentrations sériques de ferritine permettant d'évaluer le statut et les carences en fer dans les populations

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 ferritinémie basse inférieure à 15 µg/l est le marqueur le plus fiable d'un épuisement des réserves en fer (définition de l'OMS). 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.

Dans les recommandations de la HAS sur le choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer (2011)⁸, il est préconisé de réaliser en première intention, un dosage de 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.

Le diagnostic de la carence martiale est ainsi biologique et est réalisée grâce au dosage de la ferritine. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la carence martiale selon les seuils suivants variable en fonction de l'âge : 12 µg/l pour les enfants âgés de moins de 6 ans (augmenté à 30 µg/l en contexte inflammatoire) et 15 µg/l au-delà de 6 ans (augmenté à 70 µg/l)⁹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

À un stade avancé, la carence martiale induit une anémie ferriprive (microcytaire, hypochrome, arégénérative et hyposidérémique). Chez les enfants et les adolescents, un risque d'altération du développement psychomoteur et neurocognitif a été identifié¹⁰. D'autres symptômes cliniques (troubles de l'humeur et du comportement, difficultés de concentration, fatigabilité musculaire, asthénie, susceptibilité accrue à certaines infections, troubles des phanères et des muqueuses) ont également été décrits chez l'enfant en fonction de l'intensité et de la durée de la carence martiale¹¹.

Épidémiologie

La prévalence de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale est très variable selon les pays. Elle dépend également de l'âge (risque pour les enfants prématurés, en période de croissance, etc.), du sexe (prédominance féminine), d'états physiologiques (règles, etc...), de l'environnement (apports alimentaires) et du statut socio-économique.^{12,13}

La prévalence de la carence martiale dans les pays développés a nettement diminué depuis l'amélioration globale des conditions de vie et de l'alimentation. Elle touche particulièrement le prématuré, le nourrisson, les adolescentes et les enfants issus de milieux défavorisés.

Elle est estimée globalement par l'OMS à 42 % des enfants mais à 11 % des enfants âgés de 6 mois à 5 ans. D'après une étude française publiée en 2018, 2,8 % (IC_{95%} [1,7, 4,7]) des enfants âgés de

⁸ 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

⁹ WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations Geneva, World Health Organization, mise à jour le 21/04/2020. [WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations](#)

¹⁰ Gupta PM et al. Iron, Anemia, and Iron Deficiency Anemia among Young Children in the United States. *Nutrients*. 2016. 2016, 8, 330; doi:10.3390/nu8060330.

¹¹ Tounian P, Chouraqui JP. Fer et Nutrition. *Arch Pédiatr* 2017 ;24 (Suppl 5): 5S1-5S48.

¹² Aksan A, Zepp F, Anand S, Stein J. Intravenous ferric carboxymaltose for the management of iron deficiency and iron deficiency anaemia in children and adolescents: a review. *Eur J Pediatr*. 2022;181(11):3781-93.

¹³ Sacri AS, Hercberg S, Gouya L, et al. Very low prevalence of iron deficiency among French children: A national cross-sectional hospital-based survey. *Matern Child Nutr* 2018; 14:e12460.

moins de 5 ans présentait une carence martiale (définie par une ferritinémie < 10 µg/l) chez les enfants âgés entre 6 mois et 6 ans¹³.

2.2 Prise en charge actuelle chez l'enfant

Toutes causes de carence martiale curables ou réversibles doit être recherchée, via une enquête appropriée¹⁴, avant de la traiter par une supplémentation en fer.

La Société Française de Pédiatrie¹¹ recommande de supplémenter en fer lorsque l'interrogatoire diététique révèle des apports en fer absorbé inférieurs à ceux recommandés ou lorsque la ferritinémie est inférieure aux normes pour l'âge et que la correction des apports martiaux doit reposer dans un premier temps sur une augmentation de la consommation d'aliments riches en fer (laitages au lait de suite, lait de croissance, boudin noir, produits carnés, abats).

En cas d'échec ou d'emblée s'il existe une anémie ferriprive, une supplémentation médicamenteuse est nécessaire¹¹. Le traitement habituel de première intention pour la supplémentation en fer dans la population pédiatrique est une **supplémentation médicamenteuse en fer par voie orale** (comprimés ou solution buvable en fonction de l'âge de l'enfant). De nombreuses préparations orales de fer sont disponibles, le sulfate de fer étant le plus couramment utilisé. Ce traitement par voie orale est globalement efficace et bien toléré, bien que les effets secondaires presque toujours bénins (nausées, vomissements, douleurs abdominales et/ou troubles du transit, coloration des selles en noir) et la difficulté à avaler les comprimés puissent limiter l'adhérence au traitement, en particulier chez les enfants¹². Les prises médicamenteuses doivent se faire de préférence en dehors des repas afin de ne pas altérer l'absorption du fer médicamenteux. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à normalisation de la ferritinémie en cas de carence ou tant que les ingesta martiaux sont insuffisants pour la dose préventive. Une durée de 3 à 6 mois est habituellement nécessaire pour corriger une carence martiale¹¹.

D'après les recommandations françaises de la société française de Pédiatrie¹¹, l'administration par voie intraveineuse est justifiée en cas de carence martiale réfractaire au traitement oral (maladies de l'absorption intestinale, gastrite à *Helicobacter pylori*, gastrite atrophique), d'anomalie congénitale de l'absorption du fer (*Iron Refractory Iron Deficiency Anemia* [IRIDA]) ou de maladie inflammatoire du tube digestif (l'effet pro-inflammatoire du fer oral est susceptible de déclencher une poussée de la maladie). La dose est fonction du produit utilisé, du poids et de l'hémoglobinémie.

Les autres traitements de l'anémie ferriprive sévère sont la transfusion, qui doit être évitée autant que possible, et les agents stimulant l'érythropoïèse qui doivent être administrés conjointement au fer injectable.

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Recommandations de la HAS de 2011 sur le choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. [Internet]. 2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
VENOFER (complexe d'hydroxyde ferrique-sac- charose) Vifor France	Dans le traitement de l'anémie par carence martiale :	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 transfu- sions autologues.
	– 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.	20/11/2002 (extension d'indication)	Important	Présente un intérêt dans le traitement des ané- mies aiguës chez les pa- tients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale.
	– En situation préopératoire : chez les pa- tients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'éry- thropoïétine, 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.	30/11/2005 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à MALTOFER.
	– En traitement des anémies aiguës en post- opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale.		Important	
Autres spéciali- tés de fer sac- charose	– En traitement des anémies hyposidéré- miques par carence martiale (Hb < 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflamma- toires chroniques sévères de l'intestin lors- que le traitement par voie orale n'est pas adapté			

Il est à noter que la spécialité MONOVER (fer isomaltosoïde), a été abrogée le 17/09/2021 et que son périmètre d'indication ne couvrait pas les enfants de moins de 18 ans.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet

→ Conclusion

Dans le traitement de l'anémie par carence martiale :

- 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 auto-
logue 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 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,

VENOFER (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose) et les autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique sont des comparateurs cliniquement pertinents.

Dans les autres situations cliniques de l'AMM, VENOFER (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose) et les autres spécialités à base de complexe d'hydroxyde ferrique sont également des comparateurs cliniquement pertinents, compte tenu des recommandations françaises¹¹, toutefois ces spécialités n'ont pas d'AMM dans ces situations.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial en 2010 de FERINJECT (carboxymaltose ferrique) dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées avait principalement reposé sur 9 études de phase III au total, 2 études *versus* fer injectable dans l'insuffisance rénale et l'insuffisance cardiaque, 6 études *versus* fer oral et 1 étude *versus* placebo dans l'insuffisance cardiaque.

FERINJECT (carboxymaltose ferrique) a déjà fait l'objet de deux réévaluations à la demande du laboratoire :

- En 2015 par rapport à VENOFER (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose) 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 sur la base de :
 - l'étude FERGICOR¹⁵ qui a comparé FERINJECT et VENOFER dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI),
 - 1 autre étude REPAIR-IDA¹⁶ *versus* fer saccharose (VENOFER) réalisée aux Etats-Unis chez l'insuffisant rénal et dans l'anémie ferriprive d'origines diverses.

Deux études^{17,18} fournies n'ont pas été prises en compte dans cet avis :

- une étude dont l'objectif principal était de comparer FERINJECT à un traitement par voie orale. Une comparaison avec un groupe fer saccharose ou d'autres fers injectables a été réalisée dans un deuxième temps dans une comparaison *post-hoc* ;
 - une étude dont le comparateur était au choix du prescripteur du fer injectable : fer saccharose, FERRLECIT (complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose) non commercialisé en France) ou du fer oral.
- A titre informatif en 2019 chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique.

Les principaux résultats de ces études déjà examinées dans les précédents avis (à l'exception de ceux de 2019 dont l'indication ne concernait que l'adulte insuffisant cardiaque) seront rappelés ci-après.

¹⁵ Evstatiev R, FERGICOR, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:846-53.

¹⁶ Onken J. et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:833-42.

¹⁷ Barish C. Safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose (750 mg) in the treatment of iron deficiency anemia: two randomized, controlled trials. *Anemia* 2012;17:2104. Epub 2012 Sep 10.

¹⁸ Onken J. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion* 2014;54:306-15.

L'évaluation de l'extension d'indication de FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique) aux enfants âgés de 1 à 13 ans dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées, repose sur une étude de pharmacocinétique et une étude clinique :

- **étude 1VIT13036** : étude de phase II, ouverte, non randomisée, multicentrique et mono-bras, ayant évalué les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'administration de carboxymaltose ferrique chez 35 enfants âgés de 1 à 17 ans et souffrant d'anémie ferriprive ;
- **étude 1VIT17044** : étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, multinationale, ayant comparé l'efficacité et l'innocuité du carboxymaltose ferrique par voie intraveineuse (IV) par rapport au fer oral chez des enfants **ayant une anémie ferriprive** et ayant des antécédents d'une réponse inadéquate au fer oral au moins 8 semaines (56 jours) avant la randomisation.

A noter que l'étude 1VIT13036 étant une étude de pharmacocinétique, à l'appui de la posologie pour la demande d'AMM, ne sera pas détaillée dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

3.2.1.1 Avis d'inscription du 30 juin 2010

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

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

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

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

3.2.1.2 Avis de réévaluation par rapport à VENOFER (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose) à la demande du laboratoire du 04 mars 2015

« La demande du laboratoire de réévaluation de l'amélioration du service médical rendu de FERINJECT par rapport à VENOFER s'appuie principalement sur une étude européenne (FERGICOR) dans l'anémie ferriprive chez des patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Les résultats de celle-ci ont montré la supériorité de l'administration de FERINJECT par rapport au fer saccharose sur le pourcentage de patients ayant une augmentation de l'Hb d'au moins 2g/dl par rapport au taux d'Hb initial à 12 semaines. La différence entre les 2 groupes était de 11,91 % (IC_{95%} = [2,28 ; 21,31], p = 0,008).

Une seconde étude a été réalisée aux Etats-Unis *versus* fer saccharose, chez des patients insuffisants rénaux en pré dialyse. Les résultats ont montré une différence faible, en faveur de FERINJECT, sur l'amélioration de l'hémoglobine (0,21 g/dl ; IC_{95%} = [0,13 ; 0,28]).

Néanmoins, dans ces deux études, les doses de fer administrées aux patients des groupes FERINJECT ont été supérieures à celles administrées aux patients des groupes fer saccharose. La supériorité de FERINJECT par rapport au fer saccharose sur l'amélioration des taux d'hémoglobine ne peut donc pas être considérée comme démontrée sur la base de ces études.

La tolérance de FERINJECT apparaît similaire à celle des spécialités de fer saccharose avec un risque de réactions graves d'hypersensibilité, commun à tous les fers injectables.

D'après les informations du RCP, FERINJECT a l'intérêt de pouvoir être administré en perfusion courte et de limiter le nombre d'injections nécessaires pour reconstituer les réserves en fer. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'extension

3.2.2.1 Etude 1VIT17044

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III *versus* des comparateurs actifs, randomisée, ouverte, multicentrique (30 centres), multinationale (4 pays), dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance du carboxymaltose ferrique administré par voie IV par rapport au fer oral chez des enfants ayant une anémie ferriprive.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Enfants âgés de 1 à 17 ans
- Taux d'hémoglobine < 11 g/dl lors de la sélection.
- Taux de ferritine ≤ 300 µg/l et CST < 30 % lors de la sélection.
- Antécédents documentés d'un épisode de réponse inadéquate à toute thérapie orale à base de fer datant d'au moins 8 semaines (56 jours) avant la randomisation.
- Pour les patients recevant un agent stimulant l'érythropoïétine (ASE), la dose devait être stable (+/- 20 % de la dose actuelle) depuis au moins 8 semaines avant la visite de sélection et aucun changement de dose ou de produit ASE ne devait être prévu pendant la durée de l'étude.
- Pour les patients recevant un traitement pour une maladie inflammatoire de l'intestin la dose de celui-ci devait être stable depuis au moins 8 semaines avant la date du consentement.

L'étude a débuté le 31 janvier 2019 (1^{er} patient inclus). La durée de suivi de chaque patient était d'environ 6 semaines.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

→ groupe expérimental : carboxymaltose ferrique par voie IV

Les patients recevaient une dose de carboxymaltose ferrique allant de 15 mg/kg jusqu'à une dose maximale par administration de 750 mg aux jours 0 et 7, pour une dose totale maximale de 1500 mg. Le carboxymaltose ferrique était administré en injection IV non diluée à raison de 100 mg (2ml) /minute ou dans un maximum de 250 ml de sérum physiologique et en perfusion sur 15 minutes.

→ groupe contrôle : traitement standard fer par voie orale

La forme galénique administrée de sulfate de fer oral dépendait de l'âge des patients :

- les nourrissons et les enfants (1 à < 4 ans) recevaient du sulfate de fer en gouttes ;
- les enfants (≥ 4 à < 12 ans) recevaient une solution orale ou des comprimés de sulfate de fer ;
- les adolescents (≥ 12 à 17 ans) recevaient des comprimés de sulfate de fer.

Les patients recevaient quotidiennement pendant 28 jours en fonction de leur âge :

- < 12 ans : 6 mg/kg/jour de fer élémentaire répartis en 2 doses quotidiennes d'une formulation orale liquide, sous forme de gouttes ou de solution orale.
- ≥ 12 ans : 2 doses quotidiennes de comprimés contenant 65 mg de fer élémentaire/comprimé.

Si la tolérance digestive était médiocre, la posologie pouvait être réduite de 6 à 3 mg/kg en fonction de leur poids à l'inclusion, et chez l'adolescent de 2 à 1 comprimé par jour.

La dose journalière maximale pour tous les patients était de 130 mg de fer élémentaire.

Aucune préparation supplémentaire à base de fer (fer IV 4 semaines avant le consentement ou fer oral, y compris les multivitamines contenant du fer, à partir du consentement) n'était autorisée. Aucun traitement prophylactique ne pouvait être administré avant l'administration du carboxymaltose ferrique sans l'accord préalable du promoteur. En cas de traitement par agent stimulant l'érythropoïétine, une dose stable ($\pm 20\%$) était requise pendant au moins 8 semaines avant le consentement.

La randomisation a été stratifiée en fonction du taux d'hémoglobine à l'inclusion (<10 , ≥ 10 g/dl) et de l'âge (1 à < 12 ans et ≥ 12 à 17 ans).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du taux d'hémoglobine (Hb) à J35 par rapport à l'inclusion.

L'analyse principale a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT) qui comprenait tous les patients randomisés.

Les principaux critères de jugement secondaires exploratoires comprenaient :

- la variation du taux de ferritine entre l'inclusion et le 35^e jour,
- la variation de la saturation en transferrine entre l'inclusion et le 35^e jour,
- la variation de l'hémoglobine, de la ferritine, de la saturation en transferrine de la teneur en hémoglobine réticulocytaire à chaque visite par rapport à l'inclusion.

Il est à noter qu'aucune méthode de contrôle du risque alpha n'était prévue au protocole.

Population de l'étude

Au total, 79 patients ont été inclus et randomisés, dont 40 dans le groupe carboxymaltose ferrique et 39 dans le bras fer oral.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge médian 14 ans (Q1 : 12- Q3 : 16), variant de 1 à 17 ans, dont 18 (22,8 %) âgés de moins de 12 ans. Seize patients (20,3 %) étaient de sexe masculin.

La moyenne (écart-type) de la dernière valeur d'Hb avant inclusion était de 9,12 g/dl (1,116) dans le groupe carboxymaltose ferrique et de 9,36 g/dl (1,344) dans le groupe fer oral, avec des valeurs maximales de 11,1 g/dl et 11,7 g/dl.

Trente-neuf (39 ; 97,5 %) patients et 37 (94,9 %) patients ont terminé l'étude dans les groupes carboxymaltose ferrique et sulfate ferreux, respectivement. Un patient (2,5 %) du groupe carboxymaltose ferrique et 2 patients (5,1 %) du groupe sulfate ferreux ont interrompu l'étude.

Résultats sur le critère de jugement principal

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la variation du taux d'Hb à J35 par rapport à l'inclusion et, avec une différence de variation d'Hb à J35 entre les 2 groupes de 0,30 g/dl ($IC_{95\%} = [-0,28 ; 0,88]$, $p = 0,3108$).

Tableau 2 : résultats sur le critère de jugement principal (variation du taux d'Hb entre J35 et l'inclusion)

Critère de jugement	carboxymaltose ferrique (n = 40)	fer oral (n = 39)
Variation du taux d'Hb à J35 par rapport à l'inclusion		
Moyenne (écart-type)	+2,22 (0,266)	+1,92 (0,244)
Différence des moyennes des moindres carrés (écart-type)	0,30 (0,293)	
Intervalle de confiance à 95%, p	[-0,28 ; 0,88], $p = 0,3108$	

Compte-tenu de l'absence de démonstration de la supériorité du carboxymaltose ferrique injectable par rapport au fer oral sur le critère de jugement principal, une analyse *post-hoc* de non-infériorité a été réalisée (marge de non-infériorité à -0,5 g/dl), mais compte tenu des limites méthodologiques, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Du fait de l'absence de contrôle du risque alpha, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont purement exploratoires et ne sont pas détaillés dans cet avis.

3.2.2.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude 1VIT17044.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude 1VIT17044

Le profil de tolérance des patients pédiatriques de l'étude 1VIT17044 est comparable à celui établi chez l'adulte. Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe carboxymaltose ferrique ont été l'hypophosphatémie (10 %, $n = 4$), les vomissements (5 %, $n = 2$), les céphalées (5 %, $n = 2$) et l'urticaire (5 %, $n = 2$). Un participant du groupe carboxymaltose ferrique a rapporté un EI ayant entraîné l'arrêt du médicament de l'étude.

Dans le groupe sulfate ferreux oral, les EI les plus fréquemment rapportés étaient la constipation (13,2 %, $n = 5$) et la rhinopharyngite (5,3 %, $n = 2$).

Aucun patient n'a présenté d'EI grave ou d'EI ayant entraîné le décès.

Données de pharmacovigilance

Le dernier *Periodic Safety Update Report* (PSUR) couvre la période du 2 janvier 2020 au 1^{er} janvier 2021. Deux nouveaux signaux de sécurité ont été clôturés et confirmés pendant la période de déclaration de ce PSUR.

Il s'agit des « manifestations cliniques d'hypophosphatémie » et « coloration cutanée anormale à distance ». Ces deux signaux ont été confirmés et ont conduit à une requalification du risque important

identifié d'hypophosphatémie en ostéomalacie hypophosphatémique, à la suppression du risque important identifié de réaction au site d'injection/d'infusion, et à l'ajout d'un risque important potentiel de coloration cutanée anormale à distance. De plus, à la demande du *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), la bradycardie fœtale a été ajoutée à la liste des préoccupations de tolérance de ce PSUR.

Concernant la population pédiatrique, 108 patients (dont 51 de moins de 14 ans) ont rapporté au moins un EI et 23 d'entre eux étaient graves. Le tableau ci-dessous présente la répartition du nombre de patients et d'EI graves par classe d'âge.

Tableau 3 : répartition du nombre de patients et d'événements indésirables graves par classe d'âge

Population pédiatrique par âge	Nombre de patients (n)	EI grave (n (%))
Nourrissons : de 0 à 23 mois	24	3 (12,5)
Enfants (de 2 ans à 11 ans)	18	6 (33,3)
Adolescents (de 12 ans à moins de 18 ans)	66	14 (21,2)
Total	108	23 (21,3)

Chez les nourrissons âgés de moins de 23 mois, les trois EI graves rapportés étaient une réaction anaphylactique, une détresse respiratoire accompagnée d'urticaire et un accident vasculaire cérébral thromboembolique qui se sont résolus sans séquelles.

Chez les enfants de 2 à 11 ans, les six EI graves rapportés étaient des troubles musculo-squelettiques, une hypoglycémie, une extravasation au point d'injection et entraîne une décoloration de la peau, un cas de syndrome de Cushing, des événements gastro-intestinaux et une augmentation des amylases sériques.

Chez les adolescents de 12 ans à 18 ans, un total de 11/14 (78 %) des EI graves rapportés étaient des cas divers d'erreur médicamenteuses sans manifestations cliniques. Un EI concernait une exposition maternelle pendant la grossesse chez une patiente et une extravasation au point d'injection entraînant une décoloration de la peau a été rapportée chez 2 patients.

Plan de gestion des risques

Le **résumé des risques du PGR de FERINJECT (carboxymaltose ferrique) (version 12.1, 19 août 2022)** est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hypersensibilité / Réaction anaphylactique – Hypophosphatémie – Erreur médicamenteuse
Risques importants potentiels	– Non applicable
Informations manquantes	– Utilisation chez les femmes enceintes et la femme allaitante – Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale – Utilisation chez les patients avec une maladie infectieuse – Utilisation à long terme

Données issues du RCP

Résumé du profil de sécurité

« Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale auparavant, sans effet indésirable. Des réactions d'hypersensibilité ayant

progressé vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronaire allergique aigu qui peut donner lieu à un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportées.

Ce risque est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères. Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

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 ».

(voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

« Population pédiatrique

Le profil de sécurité des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans est comparable à celui des adultes. Cent-dix patients pédiatriques ont reçu FERINJECT au cours de 7 études cliniques. Aucun EI grave n'a été rapporté. Les EI non graves rapportés étaient les suivants : hypophosphatémie (n = 5), urticaire (n = 5), réactions au site d'injection/de perfusion (n = 4), douleurs abdominales (n = 2), bouffées vasomotrices (n = 2), céphalées (n = 2), pyrexie (n = 2), enzymes hépatiques augmentées (n = 2) et éruption cutanée (n = 2). Constipation, gastrite, hypertension, prurit et soif n'ont été rapportés qu'une seule fois. »

(voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

3.4 Données d'utilisation

Sans objet

3.5 Modification du parcours de soins

Le traitement par FERINJECT (carboxymaltose ferrique) 50 mg/ml consiste en des administrations par perfusion courte de 15 minutes ou injection intra-veineuse peu nombreuses. Cependant cet intérêt pratique pouvant avoir un impact sur le parcours de soin n'a pas été démontré.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée chez l'enfant

Sans objet

➔ Dans d'autres indications chez l'adulte

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
fAIR-HFpEF	Cette étude vise à déterminer si le traitement au fer par voie intraveineuse chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et de carence en fer, avec ou sans anémie, peut améliorer la capacité d'exercice mesurée par le test de marche de 6 minutes (6-MWT) et les symptômes, avec un profil de sécurité acceptable. Il s'agit d'une étude comparant le carboxymaltose ferrique au placebo, randomisée, en simple aveugle.	Date estimée de la fin de l'étude : 2024

	Le critère de jugement principal est la différence de distance au test de marche de 6 minutes entre le début et la fin de l'étude (52 semaines) chez les patients symptomatiques atteints d'HFpEF et de carence martiale documentée par rapport au groupe témoin.	
FAIR-HF2	L'objectif de cette étude est de déterminer si le traitement par carboxymaltose ferrique permet de diminuer les hospitalisations et la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques présentant une carence martiale. Il s'agit d'une étude comparant le carboxymaltose ferrique au placebo, randomisée en double aveugle. Le critère principal est un critère composite évaluant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ainsi que les décès d'origine cardiovasculaire durant la durée du suivi (52 semaines).	Date estimée de la fin de l'étude : 2024
EFFECT-KTx	L'objectif principal est de déterminer si le traitement par carboxymaltose ferrique améliore la tolérance à l'effort et la qualité de vie des transplantés rénaux ayant une carence en fer. Il s'agit d'une étude clinique versus placebo randomisée multicentrique en double aveugle. Le critère d'évaluation principal est la distance parcourue en six minutes, quantifiée par le test de marche de six minutes à la fin du suivi	Date estimée de la fin de l'étude : fin 2023.

4. Discussion

FERINJECT (carboxymaltose ferrique) 50 mg/ml, dispersion injectable pour perfusion par voie-intra veineuse a une AMM dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin d'administrer du fer par voie IV rapidement.

La demande d'extension de FERINJECT (carboxymaltose ferrique) 50 mg/ml à la population pédiatrique (patients âgés de 1 à 13 ans) apparaît dans le RCP au niveau de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques. Elle repose sur les résultats issus de deux nouvelles études :

- Une **étude de pharmacocinétique phase II (étude 1VIT13036)** ouverte, multicentrique, non comparative, ayant évalué les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'administration de carboxymaltose ferrique chez des enfants ayant une anémie ferriprive, dont l'objectif principal était de caractériser la pharmacocinétique du carboxymaltose ferrique, d'en déterminer le dosage approprié et d'évaluer sa tolérance chez des patients âgés de 1 à 17 ans ayant d'une carence en fer associée à une anémie ;
- Une **étude de phase III (étude 1VIT17044)** *versus* des comparateurs actifs, ouverte, randomisée, multicentrique (30 centres), internationale (4 pays), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du carboxymaltose ferrique administré par voie intra-veineuse par rapport au fer oral chez des enfants âgés de 1 à 17 ans ayant une anémie ferriprive. L'analyse du critère de jugement principal n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur la variation moyenne du taux d'Hb à J35 par rapport à l'inclusion : +2,22 g/dl *versus* +1,92 g/dl soit une différence de 0,30 g/dl (IC_{95%} = [-0,28 ; +0,88], p = 0,3108).

Il convient de noter :

- l'inclusion dans l'étude de phase III d'une population partiellement représentative de la population ciblée par l'indication :
 - seuls 22 % des patients de inclus dans l'étude étaient âgés de 1 à 12 ans (25 % dans le groupe carboxymaltose ferrique) et seuls 20 % des patients étaient de sexe masculin,

- le protocole de l'étude prévoyait d'inclure uniquement des patients ayant une carence martiale avec anémie or l'indication cible aussi les patients avec carence martiale sans anémie ;
- inclusion de patients avec des antécédents documentés d'un épisode de réponse inadéquate à toute thérapie orale à base de fer datant d'au moins 8 semaines (56 jours) avant la randomisation et qui ont répondu au traitement par voie orale lors de l'étude ce qui soulève l'hypothèse d'un défaut de compliance thérapeutique ;
- l'absence de données spécifiques chez les enfants âgés de 1 à 13 ans atteints d'insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse ;
- l'absence de données concernant les patients chez lesquels il existe un besoin clinique d'administrer du fer rapidement ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (durée de suivi de 6 semaines) ;
- l'absence de données comparatives *versus* les autres spécialités de fer injectable.

Les données de tolérance dans la population pédiatrique, notamment celles issues de l'étude 1VIT17044, montrent un profil de tolérance comparable à celui établi chez l'adulte, marqué principalement par des effets indésirables non graves (nausées, bouffées vasomotrices, céphalées, étourdissement, hypophosphatémie et réaction au site d'injection), toutefois, les données de tolérance concernant la population des enfants âgés de 1 à 13 ans restent limitées. De plus, les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques graves et potentiellement fatales.

Compte tenu des résultats d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'a pas été démontré d'impact supplémentaire de FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique) par rapport à la supplémentation en fer oral dans la population des enfants âgés de 1 à 13 ans sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ Dans le périmètre du remboursement

La Commission rappelle que toutes causes de carence martiale curables ou réversibles doit être recherchée, via une enquête appropriée, avant de la traiter par une supplémentation en fer.

Chez l'enfant, comme chez l'adulte, FERINJECT (carboxymaltose ferrique) 50 mg/ml est un traitement de 1^{re} intention de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou qu'elles ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement.

Le risque de réactions anaphylactiques pendant et après l'administration du fer par voie intraveineuse (injection directe ou perfusion courte) impose une administration à l'hôpital (hospitalisation de jour). L'AMM de FERINJECT (carboxymaltose ferrique) 50 mg/ml 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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Les comparateurs cliniquement pertinents de FERINJECT (carboxymaltose ferrique) 50 mg/ml sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La carence martiale peut induire à un stade avancé une anémie ferriprive (microcytaire, hypochrome, arégénérative et hyposidérémique), avec un risque d'altération du développement psychomoteur et neurocognitif.
- ➔ La spécialité FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique) est un médicament à visée curative.
- ➔ Compte tenu :
 - de l'absence de démonstration de la supériorité du carboxymaltose ferrique par rapport au fer oral chez des enfants et adolescents ayant une anémie ferriprive,
 - de l'absence de représentativité des patients de l'étude par rapport à la population ciblée par l'indication,
 - d'une tolérance globalement satisfaisante mais d'un risque de réactions anaphylactiques rares mais pouvant être graves du fait d'une administration par voie intraveineuse,
 - des incertitudes sur la tolérance à long terme dans la population pédiatrique,le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ➔ FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique) est un traitement de première intention lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement chez les enfants de 1 à 13 ans atteint de carence martiale.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la carence martiale en l'absence de traitement et sa prévalence chez l'enfant,
- du besoin médical partiellement couvert par les autres spécialités de fer saccharose injectables (VENOFER (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose) et autres spécialités de fer saccharose injectables),
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié du fait de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité par rapport au fer oral,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et du parcours de soins et de vie du patient,

FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique), solution injectable pour perfusion, est modéré dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement, chez les patients âgés de 1 à 13 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique), solution injectable/pour perfusion, chez les enfants âgés de 1 à 13 ans sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement, chez les patients âgés de 1 à 13 ans et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats de l'étude de phase III 1VIT17044, randomisée, en double-aveugle n'ayant pas mis en évidence de différence significative par rapport au fer oral en termes de variation moyenne du taux d'Hb à J35 par rapport à l'inclusion (2,22 g/dl *versus* 1,92 g/dl, $p = 0,3108$) chez les enfants âgés de 1 à 17 ans ayant une anémie ferriprive ;
- de l'inclusion d'une population partiellement représentative de la population ciblée par l'indication :
 - seuls 22 % des patients de inclus dans l'étude étaient âgés de 1 à 12 ans (25 % dans le groupe carboxymaltose ferrique) et seuls 20 % des patients étaient de sexe masculin ;
 - le protocole de l'étude prévoyait d'inclure uniquement de patients ayant une carence martiale avec anémie or l'indication cible aussi les patients avec carence martiale sans anémie ;
 - inclusion de patients avec des antécédents documentés d'un épisode de réponse inadéquate à toute thérapie orale à base de fer datant d'au moins 8 semaines (56 jours) avant la randomisation et qui ont répondu au traitement par voie orale lors de l'étude ce qui soulève l'hypothèse d'un défaut de compliance thérapeutique ;
- de l'absence de données spécifiques chez les enfants âgés de 1 à 13 ans atteints d'insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse ;
- de l'absence de données chez les patients chez lesquels il existe un besoin clinique d'administrer du fer rapidement ;
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (durée de suivi de 6 semaines) ;
- de l'absence de données comparatives *versus* les autres spécialités de fer injectable ;

la Commission considère que FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique), solution injectable/pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle chez les patients âgés de 1 à 13 ans qui comprend les comparateurs pertinents VENOFER (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose) et autres spécialités de fer injectable à base de fer saccharose.

5.5 Population cible

La population cible de FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique) correspond à la population des patients âgés de 1 à 13 ans atteints de carence martiale pour lesquels les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement.

La prévalence de la carence martiale est très variable selon les pays, l'âge et la définition de la carence martiale.

Une étude française¹⁹ (publiée en 2017), estime la prévalence de la carence martiale en France à 2,8 % et 3,2 % en fonction du seuil de ferritine choisi pour la définition de la carence martiale (10 ou 12 µg/l respectivement) chez les enfants âgés entre 6 mois et 6 ans.

Dans l'étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban 2014-2016)²⁰, il est rapporté que 0,1 % [0,0-0,8] des garçons sont atteints d'anémie ferriprive et 10,4 % [3,2-28,9] des filles de 6-17 ans [anémie définie par une hémoglobinémie < 12 g/dl (ou < 13 g/dl pour les garçons de 15-17 ans) et une ferritinémie < 15 µg/l].

En considérant la prévalence de la carence martiale dans les différentes études (de 3 % à 10 %), et des données de l'Insee chez les enfants âgés de 1 à 13 ans en France au 1^{er} janvier 2024, l'estimation du nombre d'enfants âgés de 1 à 13 ans avec une carence martiale serait comprise entre 323 547 et 2 156 982.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de la carence martiale nécessitant un traitement par fer par voie injectable chez les patients âgés de 1 à 13 ans n'a été retrouvée.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer précisément le nombre d'enfants atteints de carence martiale chez les enfants âgés de 1 à 13 ans d'une part, et d'autre part, parmi eux, la prévalence de ceux qui nécessitent un traitement de fer injectable lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées ou qu'il existe un besoin clinique d'administrer du fer par voie IV rapidement.

Ces situations cliniques sont spécifiques et non exhaustives. Selon l'avis d'expert, les principales situations en termes de fréquence, au cours desquelles une supplémentation en fer injectable pourrait être administrée sont notamment :

- le traitement des carences en fer chez les patients porteurs d'anomalies congénitales de l'absorption du fer (*Iron Refractory Iron Deficiency Anemia* [IRIDA]) dont la prévalence est estimée à 1/1 000 000 ;
- le traitement des anémies au cours des maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin ;
- le traitement des anémies aiguës en post-opératoire en chirurgie orthopédique.

Pour rappel, l'estimation précédente de la population cible de FERINJECT 50 mg/ml (carboxymaltose ferrique) avait été de 80 000 patients¹ adultes en considérant les données existantes pour certaines

¹⁹ Sacri AS, Hercberg S, Gouya L, et al. Very low prevalence of iron deficiency among French children: A national cross-sectional hospital-based survey. *Matern Child Nutr* 2018; 14:e12460.

²⁰ Santé Publique France, Université Paris 13. ÉTUDE DE SANTÉ SUR L'ENVIRONNEMENT, LA BIOSURVEILLANCE, L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET LA NUTRITION Volet Nutrition. Chapitre Dosages biologiques : vitamines et minéraux. 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/rapport-synthese/etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-esteban-2014-2016.-volet-nutrition.-chapitre-corpulence>

situations cliniques pour lesquelles une supplémentation en fer injectable pourrait être administrée. La population cible chez l'enfant est donc vraisemblablement plus restreinte.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La commission rappelle qu'une attention particulière doit être portée lors de l'utilisation de ces spécialités afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse et d'effets indésirables liés à l'utilisation d'un fer injectable à la place d'un autre, **les spécialités à base de fer pour injection intraveineuse (IV) n'étant pas interchangeables**. De la même façon, la vigilance concernant le respect du dosage chez les enfants est primordiale.