

Fers Injectables  
Nouvelles  
Recommandations

ORPHEM

ANSM

Laurent  
Chiche  
Médecine  
Interne  
CHU  
Conception

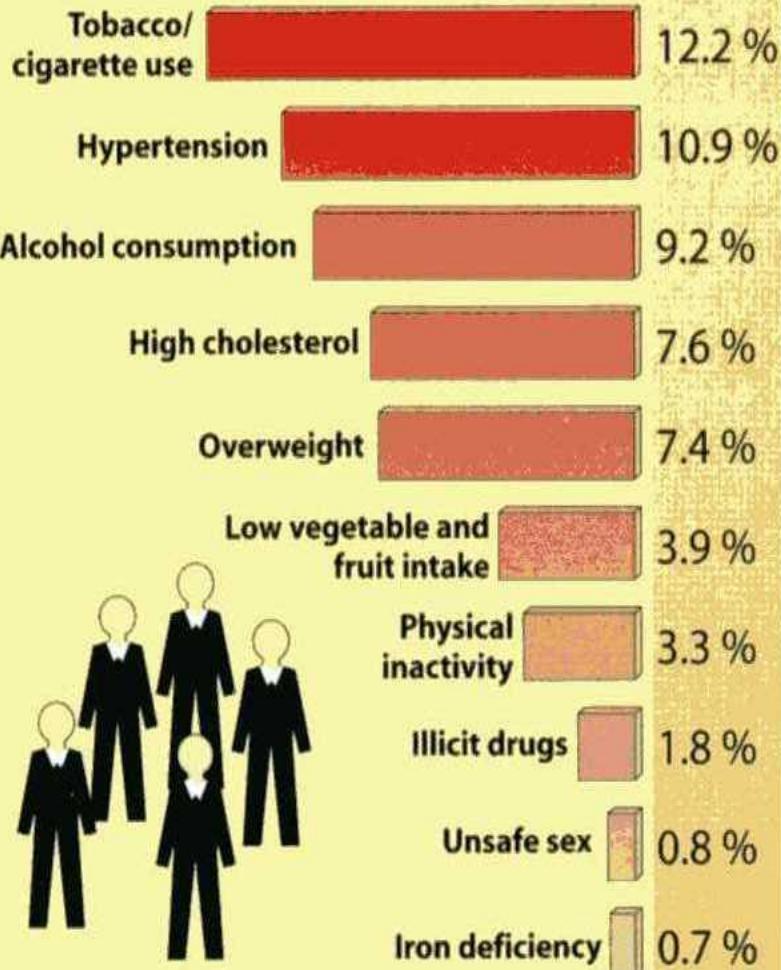


# Conflits

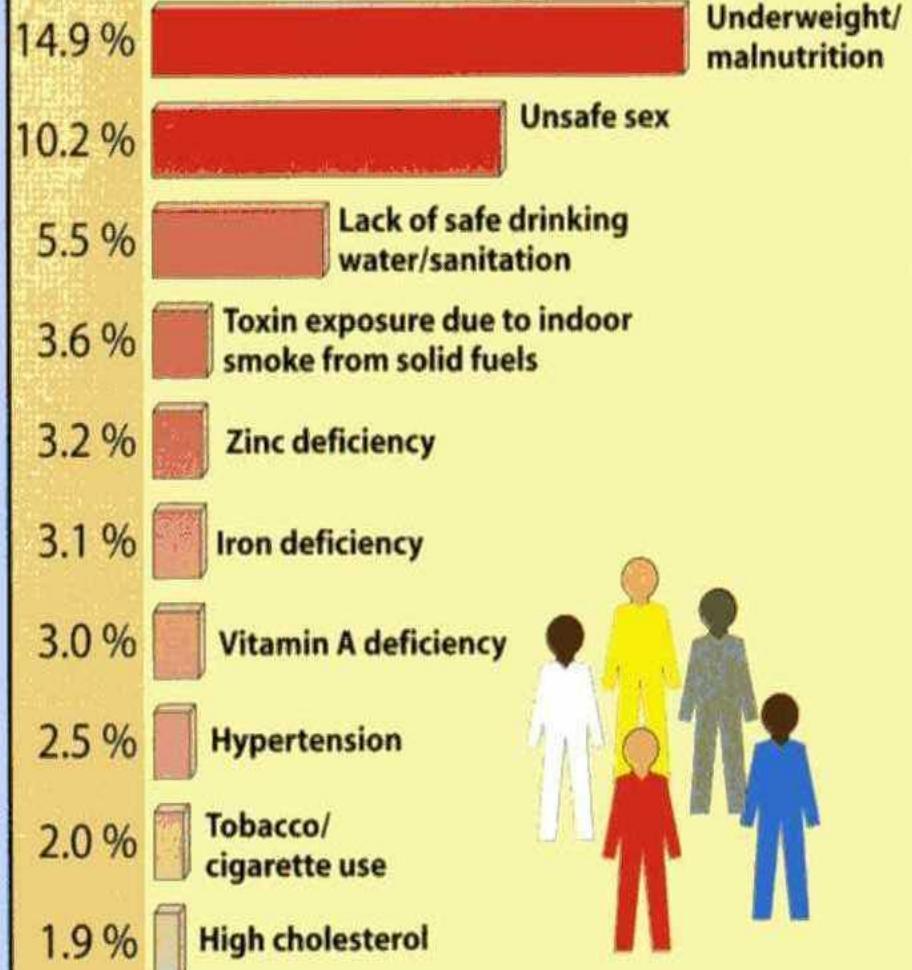
- Conflits d'intérêt
  - Amgen advisory board (PTI)
  - Lilly advisory board (Lupus)
  - GSK formation éducation thérapeutique
  - Vifor Pharma (2 visites avec restauration en 2 semaines)
- Conflits tout court
  - NOACs
  - GSK benlysta (première biothérapie du lupus avec A.M.S.R.)

# L'a-fer de tous ?

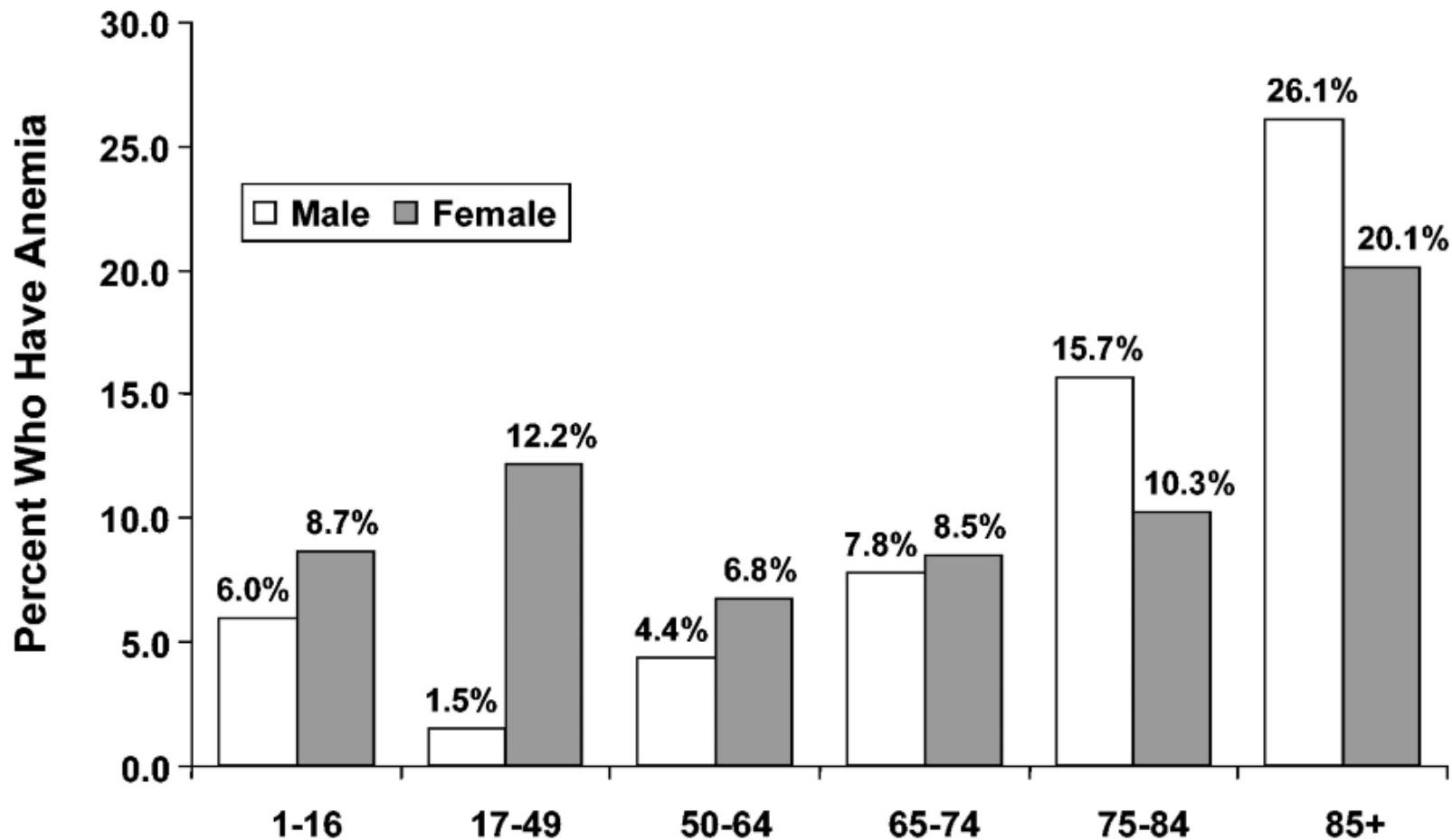
## Industrialised countries



## Developing countries

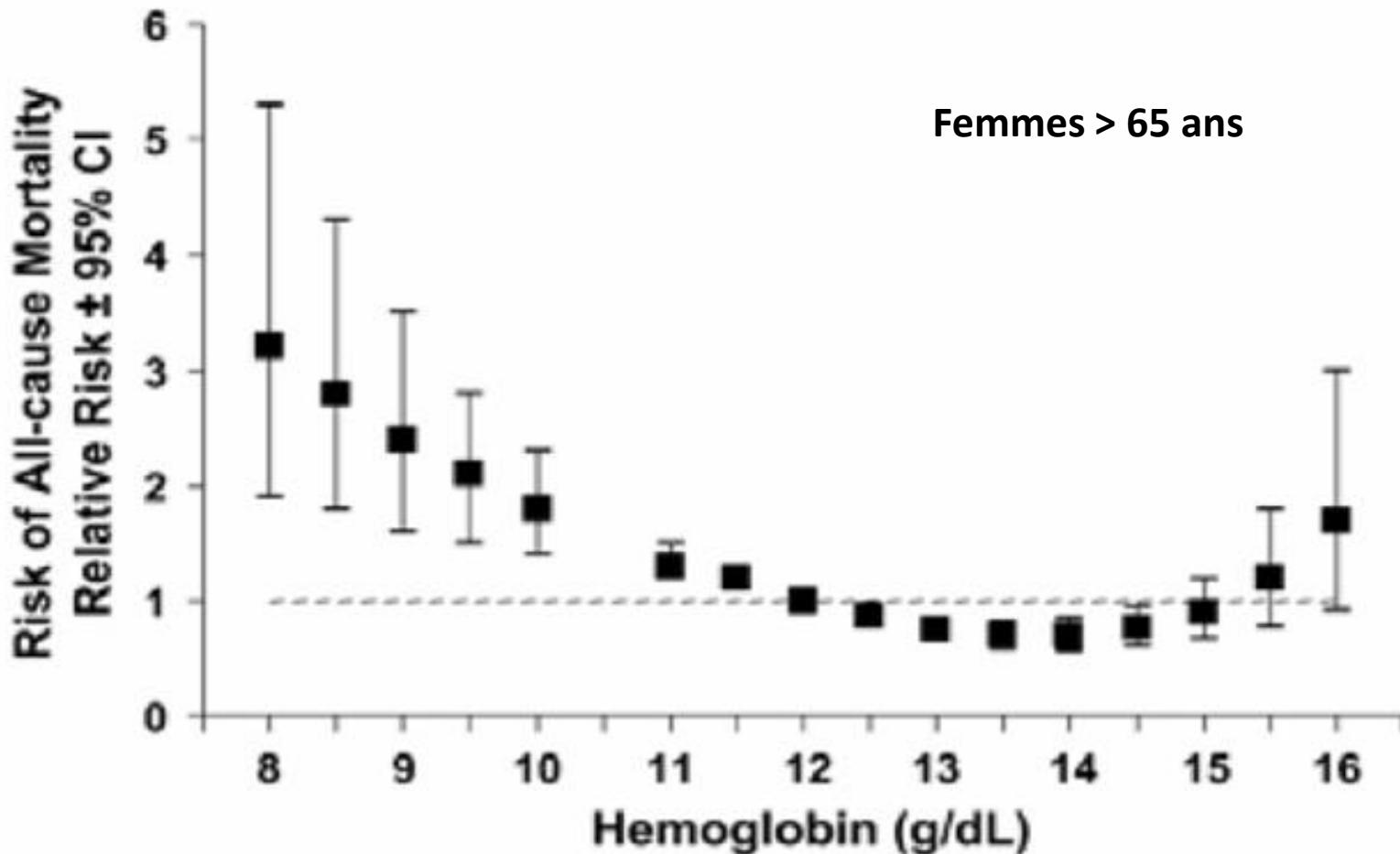


# L'en-fer de l'anémie



Guralnik Blood 2004

# L'en-fer de l'anémie (2)



# Nouvelles Recommandations

**ansm**



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

Le 06 novembre 2013

**INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM**

## Lettre aux professionnels de santé

**Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse : Renforcement des recommandations concernant le risque de réactions graves d'hypersensibilité avec modification des conditions d'utilisation et reclassement en réserve hospitalière.**

*Information destinée aux : anesthésistes-réanimateurs, gynécologues/obstétriciens, oncologues, hématologues, gastro-entérologues, néphrologues, prescripteurs et pharmaciens des centres de dialyse, spécialistes en orthopédie et traumatologie, internistes, pharmaciens hospitaliers des hôpitaux publics/privés ou cliniques.*

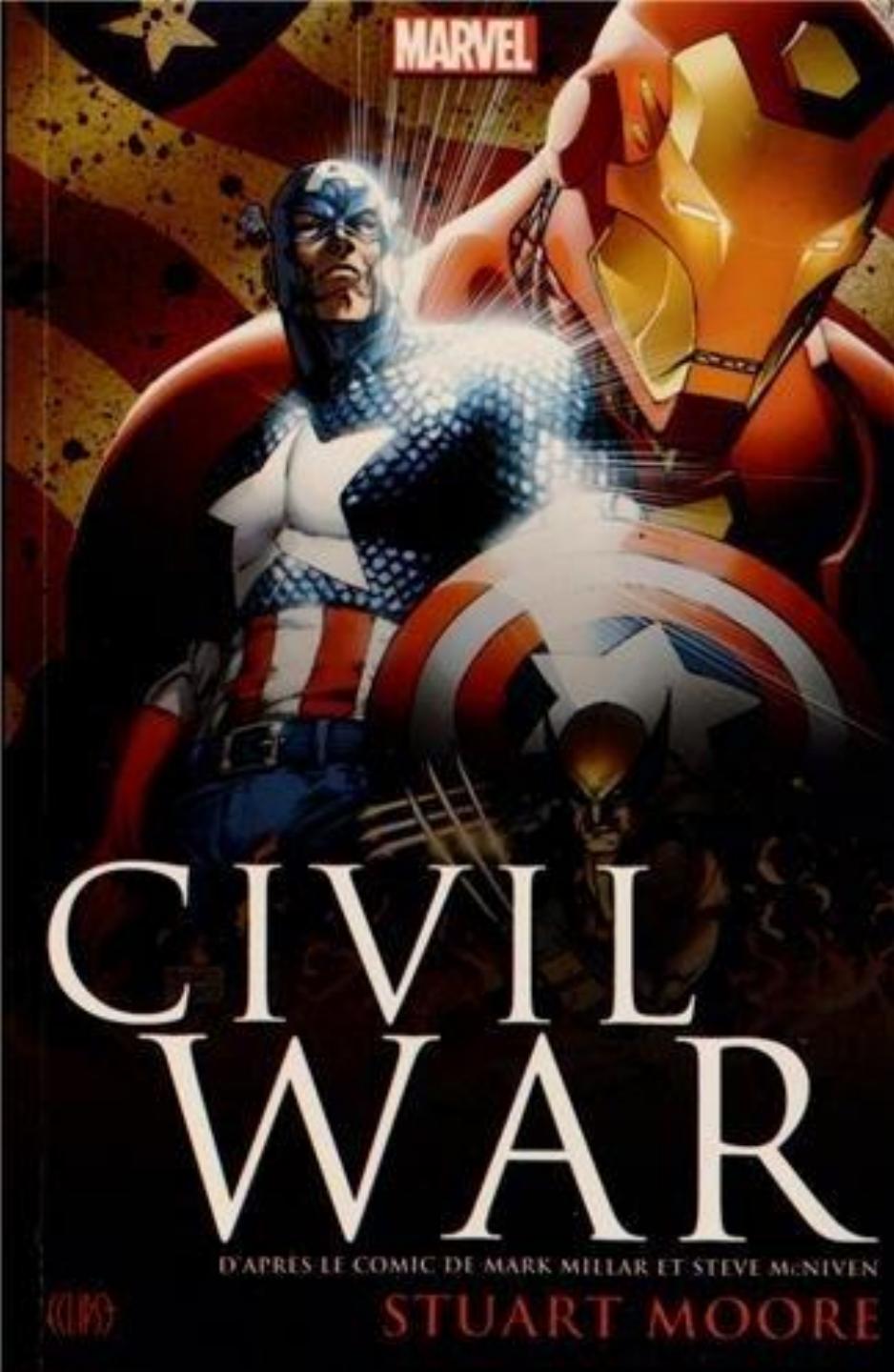
- Surveillance médicale pendant **et après (30 min)**
  - **Matériel de réanimation** disponible

avec un reclassement en réserve hospitalière, qui prendra effet dans 3 mois, soit fin janvier 2014, compte tenu des délais inhérents à la mise en œuvre de ces nouvelles dispositions réglementaires. A cette date, les spécialités à base de fers IV ne devront être prescrites, dispensées et administrées qu'au sein des établissements de santé (publics ou privés).

# Nouvelles Recommandations (2)

**ansm**

- Femmes enceintes
  - **Contre-indication au premier trimestre!**
  - Bénéfice/risque au 2 et 3<sup>eme</sup>
- Réactions au produit **ou à un autre fer iv**
- Maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite)
- Allergies médicamenteuses ou asthme grave ou eczéma, atopie....



Avant l'année 2013



Vifor marchait « Fort en Ville »



La crise à l'hôpital profitait au Fer Grec !



La FDA faisait trainer l'AMM du ferrinject

# Quoi fer ?!

- Pourquoi ces recommandations?
- Quel fer choisir? (sur quels critères)
  - Efficacité
  - Tolérance
  - Cout
  - Confort patient



# Quoi fer ?!

- Pourquoi ces recommandations?
- Quel FER choisir? (sur quels critères)
  - Efficacité
  - **Tolérance**
  - Cout
  - Confort patient





## Premier MATCH

Trade name(s)	DexFerrum	INFeD	Ferriecit	Venofer	Feraheme / Rienso	Monofer	Ferinject / Injectafer
Manufacturer	American Regent	Watson Pharmaceuticals	Sanofi-Aventis	Vifor Pharma	AMAG Pharmaceuticals	Pharmacosmos	Vifor Pharma
Carbohydrate	Dextran polysaccharides	Dextran polysaccharides	Gluconate	Sucrose	Polyglucose sorbitol carboxymethylether	Isomaltoside	Carboxymaltose
Molecular weight measured by manufacturer (Da)	265,000 (high-molecular-weight iron dextran)	165,000 (low-molecular-weight iron dextran)	289,000–444,000	34,000–60,000	750,000	150,000	150,000
Maximum approved dosage (mg)	100	100	125	200	510	20 mg/kg	1000 mg if patient weight > 66 kg
Total-dose infusion possible	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No
Premedication	TDI only	TDI only	No	No	No	No	No
Test dose required	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Iron concentration (mg/mL)	50	50	12.5	20	30	100	50
Vial volume (mL)	1–2	2	5	5	17	1, 5 and 10 in Europe	2 and 10 in Europe
Black box warning	Yes	Yes	No	No	No	N/A	N/A
Preservative	None	None	Benzyl alcohol	None	None	None	None

# Tolérance

- Phase I-III
  - n=13134 patients dont ferrinject pour **6608**
- 36 évènements chez 35 patients
  - **25** sûrement liés au ferrinject

Au cours de ces études, 36 événements d'hypersensibilité survenant chez 35 patients ont été rapportés.

Le titulaire de l'AMM a rapporté que 25 événements étaient liés au carboxymaltose ferrique (20 grade I, 2 grade II, 2 grade III et 1 grade IV), 2 événements n'étaient probablement pas liés au carboxymaltose ferrique (1 grade II et 1 grade IV), 9 événements n'étaient pas liés au carboxymaltose ferrique (6 grade I, 1 grade II et 2 grade III). Tous les patients se sont rétablis suite à l'événement d'hypersensibilité. Pour un patient, l'épisode d'hypersensibilité a eu lieu après la première et la seconde injection. Aucune réponse à la dose ni aucune relation à la méthode d'administration (injection d'un bolus non dilué par rapport à une perfusion diluée) n'ont été observées pour les événements d'hypersensibilité.

# Tolérance (2)

## *Carboxymaltose ferrique*

Jusqu'au 31 décembre 2011, un total de 236 cas liés à l'hypersensibilité ont été identifiés, pour une exposition totale de 393 160 patients-années. Cela correspond à un taux de fréquence des événements d'hypersensibilité de 0,060 %, ce qui est inférieur au taux de fréquence déterminé lors des essais cliniques.

L'analyse de la gravité des cas d'hypersensibilité après mise sur le marché a montré que 33 des 178 cas graves ont dû être hospitalisés, 31 des 178 cas graves étaient de nature potentiellement mortelle, parmi lesquels 6 patients présentaient des antécédents d'allergie. Un cas mortel a également été rapporté.

La majorité des effets indésirables liés à l'hypersensibilité (26,1 %) s'est produite entre 5 à 30 minutes après le traitement par carboxymaltose ferrique, suivie de près par des effets indésirables liés à l'hypersensibilité survenant lors de la perfusion/de l'injection (15,9 %).

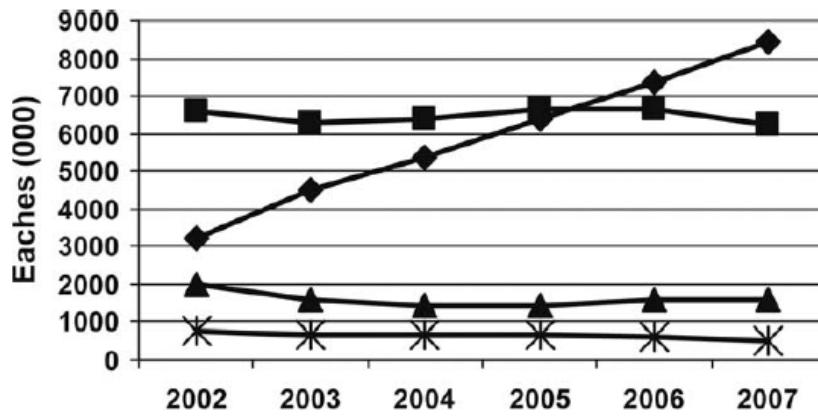
Il ne semble pas y avoir une tendance constante, une dose prévisionnelle ni un débit de perfusion en relation avec le risque de survenue de ces événements et, par ailleurs, des doses individuelles plus élevées ne semblent pas être corrélées à une augmentation de la fréquence ou de la gravité des événements.

En conclusion, les données après mise sur le marché sont en conformité avec le profil de sécurité connu du carboxymaltose ferrique. Un total de 236 cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés (principalement de grade I et II). Un total de 34 cas de grade III (14,4 %) et 2 de grade IV (0,8 %) ont été rapportés. Parmi ces derniers, tous les patients se sont rétablis. Un cas mortel a également été rapporté.



# Tolérance (3)

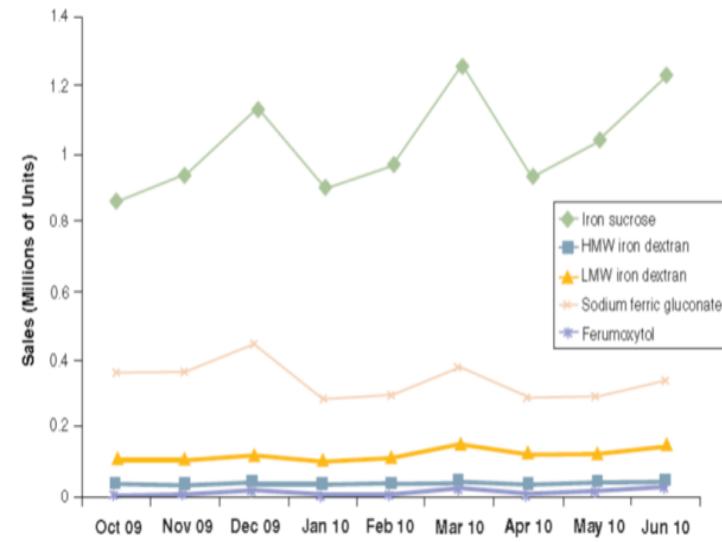
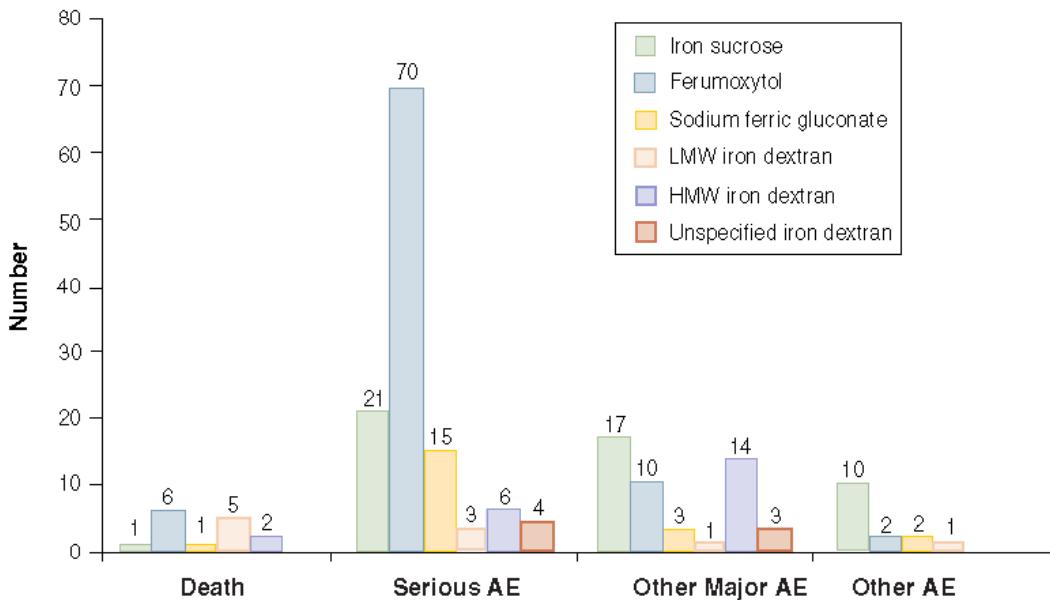
“The data presented herein show that allergic reactions are possible with all four parenteral iron products, and it is difficult to determine which product has the largest risk based on sales data, voluntarily submitted adverse event reports, death certificates, ED visits, and observational studies performed to date.” FDA



SOURCE: IMS HEALTH, IMS National Sales Perspective™  
Extracted 3-29-07 and 7-7-08

◆ VENOFER	▲ INFED
■ FERRLECIT	* DEXFERRUM

# Tolérance (4)



“Iron sucrose and sodium ferric gluconate were associated with much lower rates of AEs per million units sold than iron dextran or ferumoxytol, which were associated with the highest rates of all reported AE classifications.”

Bailie Am J Health Syst Pharm 2012



# Tolérance (5)

Ren Fail, 2007;29(4):423-6.

## Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran?

Sav T<sup>1</sup>, Tokgoz B, Sipahioglu MH, Deveci M, Sari I, Oymak O, Utas C.

### Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** The objectives of the present trial were to compare the side effects and safety of two intravenous iron preparations (iron-dextran, iron-sucrose) in patients with end stage renal disease.

**METHODS:** A total of 60 patients were randomized and assigned to one of two treatment groups (iron-dextran, n = 30; iron-sucrose, n = 30). A standard test dose of 25 mg of low molecular weight iron-dextran and iron-sucrose were administered over 15 minutes during the initial visit, monitoring very closely for adverse reactions. If this dose was well tolerated, 75 mg of iron diluted in 100 mL of normal saline was administered over 30 minutes. Adverse reactions were recorded.

**RESULTS:** The mean age of the patients was 51.5+-17.4 years (range, 21 to 80 years). Of the 30 patients who received low molecular weight iron-dextran, 11 developed side effects (pruritus, 1 patient; wheezing, 1 patient; chest pain, 1 patient; nausea, 4 patients; hypotension, 1 patient; swelling, 1 patient; headache, 2 patients). Of the 30 patients who received iron-sucrose, 13 developed side effects (pruritus, 1 patient; wheezing, 1 patient; diarrhea, 1 patient; nausea, 4 patients; hypotension, 2 patients; swelling, 1 patient; headache, 3 patients). Adverse events occurred with similar frequency in the two treatment groups in our study ( $p > 0.05$ ). We did not observe any serious reactions in the two groups.

**CONCLUSION:** We conclude that the incidence of side effects associated with iron-dextran was not different than that of iron-sucrose in our study. Large scale randomized studies are needed to compare the full side effect profile of intravenous iron preparations more precisely.



- Pas de preuve de meilleure tolérance d'un fer par rapport aux autres aux yeux de la FDA et ....de l'Europe
- Études prospectives non réalisables: effets trop rares, rôle des comorbidités des patients.
- Hasard du calendrier: AMM de Ferrinject (Injectafer) aux USA en 2013 après des vérifications sur la safety cardiovasculaire....
- Dose max/administration USA: 750 mg

#### IMPORTANT SAFETY INFORMATION

Injectafer® (ferric carboxymaltose injection) is an iron replacement product indicated for the treatment of iron deficiency anemia in adult patients who have intolerance to oral iron or have had unsatisfactory response to oral iron, and in adult patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease. Injectafer® is contraindicated in patients with known hypersensitivity to Injectafer® or any of its inactive components.

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic-type reactions, some of which have been life-threatening and fatal, have been reported in patients receiving Injectafer®. Patients may present with shock, clinically significant hypotension, loss of consciousness, and/or collapse. Monitor patients for signs and symptoms of hypersensitivity during and after Injectafer® administration for at least 30 minutes and until clinically stable following completion of the infusion. Only administer Injectafer® when personnel and therapies are immediately available for the treatment of serious hypersensitivity reactions. In clinical trials, serious, anaphylactic/anaphylactoid reactions were reported in 0.1% (2/1775) of subjects receiving Injectafer®. Other serious or severe adverse reactions potentially associated with hypersensitivity which included, but were not limited to, pruritus, rash, urticaria, wheezing, or hypotension were reported in 1.5% (26/1775) of these subjects.

In clinical studies, hypertension was reported in 3.8% (67/1,775) of subjects. Transient elevations in systolic blood pressure, sometimes occurring with facial flushing, dizziness, or nausea were observed in 6% (106/1,775) of subjects. These elevations generally occurred immediately after dosing and resolved within 30 minutes. Monitor patients for signs and symptoms of hypertension following each Injectafer® administration.

In two randomized clinical studies, a total of 1,775 patients were exposed to Injectafer®, 15/mg/kg of body weight, up to a single maximum dose of 750 mg of iron on two occasions, separated by at least 7 days, up to a cumulative dose of 1500 mg of iron. Adverse reactions reported by ≥ 2% of Injectafer® treated patients were nausea (7.2%); hypertension (3.8%); flushing/hot flush (3.6%); blood phosphorus decrease (2.1%), and dizziness (2.0%).

The following serious adverse reactions have been most commonly reported from the post-marketing spontaneous reports: urticaria, dyspnea, pruritis, tachycardia, erythema, pyrexia, chest discomfort, chills, angioedema, back pain, arthralgia and syncope.

# Quoi fer ?!

- Pourquoi ces recommandations?
- Quel FER choisir? (sur quels critères)
  - Efficacité
  - Tolérance
  - Cout
  - Confort patient





# Deuxième MATCH

Vifor Pharma

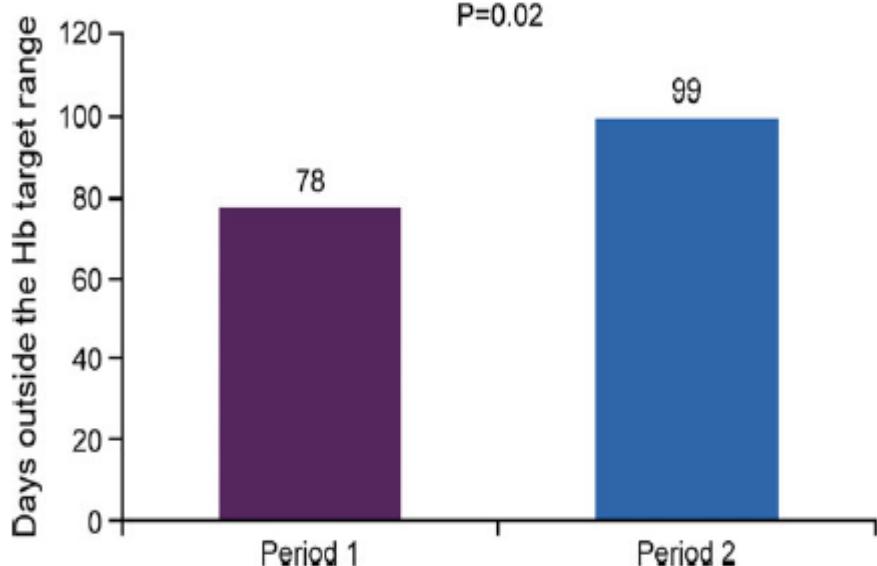
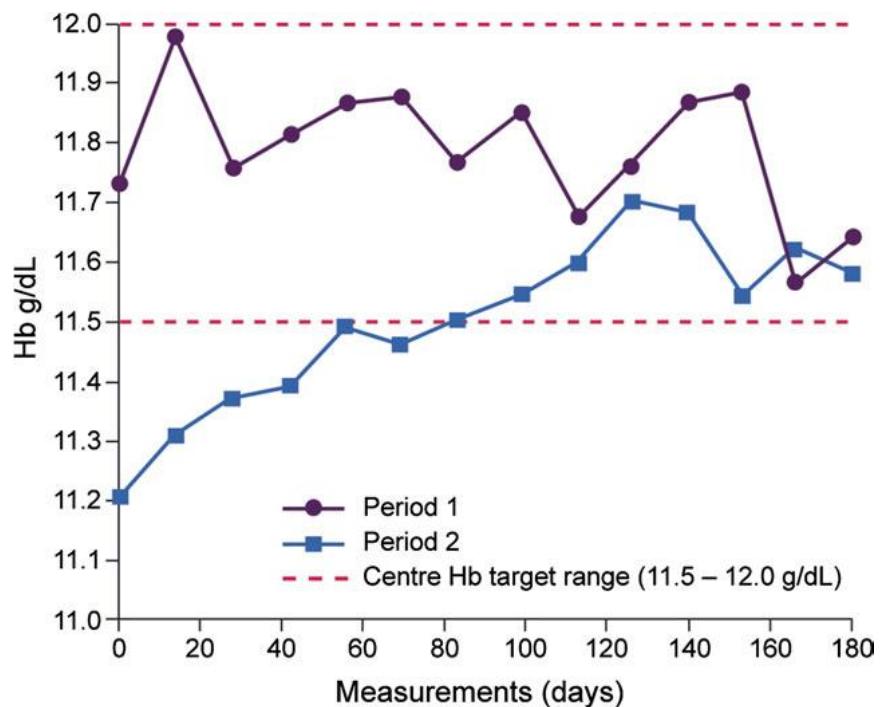
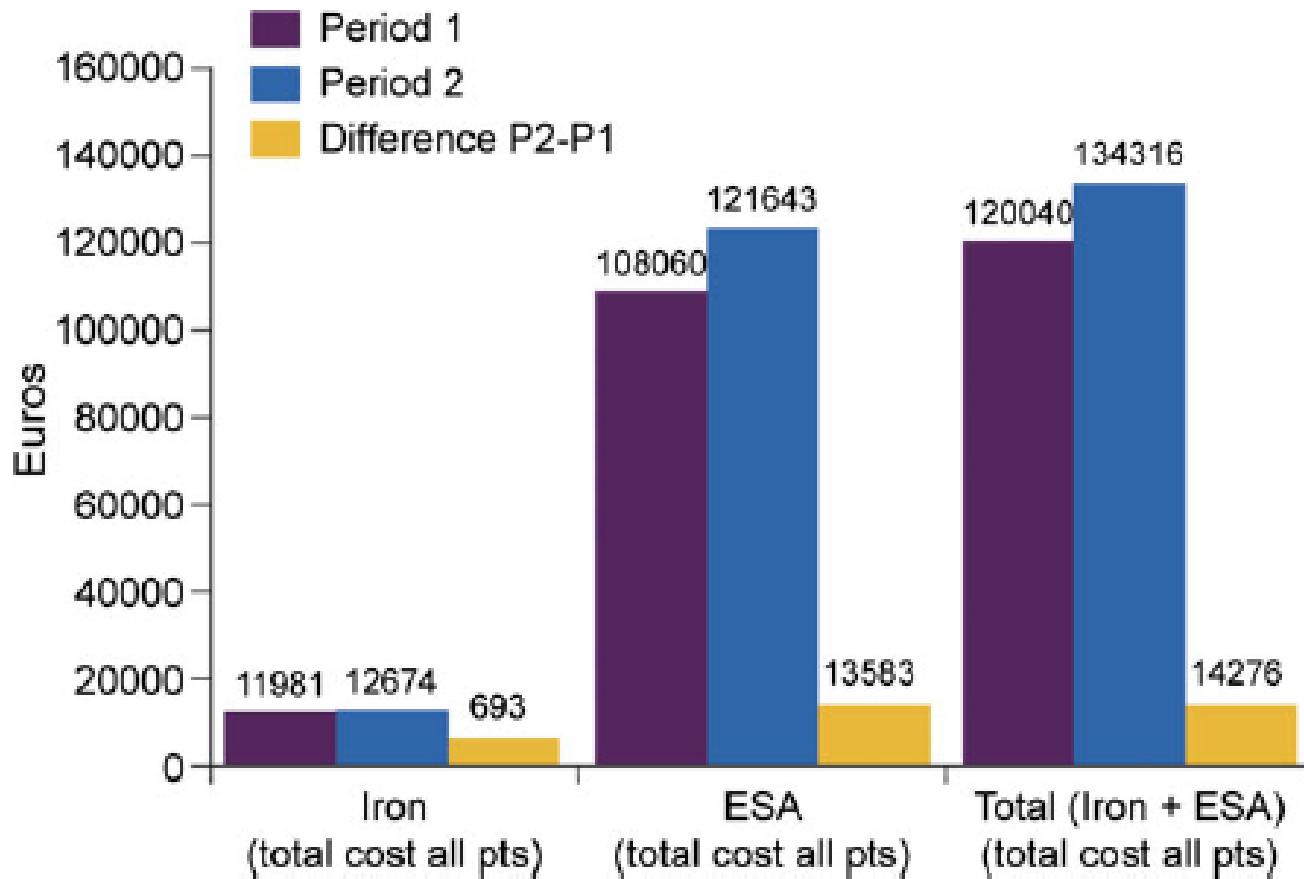


Fig. 2. Mean number of days spent outside the haemoglobin target range (11.5–12.0 g/dL) by treatment period.

# Efficacité



# Efficacité (2)

- n=75
- Monocentrique
- Non reproduit
- Hypothèse: moins bonne stabilité ?
- Biais méthodologique avant-après?
- Supported by



J.R. has received a consultancy fee from Vifor Pharma Ltd following the conclusion of this study.

# Quoi fer ?!

- Pourquoi ces recommandations?
- Quel FER choisir? (sur quels critères)
  - Efficacité
  - Tolérance
  - **Cout**
  - **Confort patient**





# Troisième MATCH

- Cout
  - FERMYL **3.5 euros les 100 mg**
  - FERINJ 75 euros les 500 mg **15 euros les 100 mg**
- Confort
  - Patient
  - Chirurgien ?
- PMSI



# Durée d'administration pour perfusion

## Patients « - 50kg »

- De 50kg	500mg	1000mg	1500mg
<b>VENOFER</b> <i>Injections espacées de 48h.</i> <i>Max de 3 injections par semaine.</i>	<b>S1 J1 :300mg = 2h</b> <b>J3 : 200mg = 1h30</b> <b>3h30</b> <b>2 hospitalisations</b>	<b>S1 J1 :300mg = 2h</b> <b>J3 :300mg = 2h</b> <b>J5 :300mg = 2h</b> <b>S2 J1 :100mg =1h</b> <b>7h</b> <b>4 hospitalisations</b>	<b>S1 J1 :300mg = 2h</b> <b>J3 :300mg = 2h</b> <b>J5 :300mg = 2h</b> <b>S2 J1 :300mg = 2h</b> <b>J3 :300mg = 2h</b> <b>10h</b> <b>5 hospitalisations</b>
<b>FERINJECT</b> <i>Dose hebdomadaire</i> <i>Max = 20mg/kg</i>	<b>S1 J1 :500mg = 45 min</b> <b>45 min</b> <b>1 hospitalisation</b>	<b>S1 J1 :500mg = 45 min</b> <b>S2 J1 :500mg = 45 min</b> <b>1h30</b> <b>2 hospitalisations</b>	<b>S1 J1 :500mg = 45 min</b> <b>S2 J1 :500mg = 45 min</b> <b>S3 J1 :500mg = 45 min</b> <b>2h15</b> <b>3 hospitalisations</b>

# Durée d'administration pour perfusion

## Patients « + 50kg »

+ De 50kg	500mg	1000mg	1500mg	2000mg
<b>VENOFER</b> <i>Injections espacées de 48h.</i> <i>Max de 3 injections par semaine.</i>	<b>J1</b> :300mg = 2h <b>J2</b> : 200mg = 1h30 <b>3h30</b> <b>2 hospitalisations</b>	<b>S1 J1</b> :300mg = 2h <b>J3</b> :300mg = 2h <b>J5</b> :300mg = 2h <b>S2 J1</b> :100mg =1h <b>7h</b> <b>4 hospitalisations</b>	<b>S1 J1</b> :300mg = 2h <b>J3</b> :300mg = 2h <b>J5</b> :300mg = 2h <b>S2 J1</b> :300mg = 2h <b>J3</b> :300mg = 2h <b>10h</b> <b>5 hospitalisations</b>	<b>S1 J1</b> :300mg = 2h <b>J3</b> :300mg = 2h <b>J5</b> :300mg = 2h <b>S2 J1</b> :300mg = 2h <b>J3</b> :300mg = 2h <b>J5</b> :300mg = 2h <b>S3 J1</b> :200mg = 1h30 <b>13h30</b> <b>7 hospitalisations</b>
<b>FERINJECT</b> <i>Dose hebdomadaire Max = 20mg/kg</i>	<b>J1</b> :500mg = 45 min <b>45 min</b> <b>1 hospitalisation</b>	<b>J1</b> :1000mg = 45 min <b>45 min</b> <b>1 hospitalisation</b>	<b>S1 J1</b> :1000mg = 45 min <b>S2 J1</b> :500mg = 45 min <b>1h30</b> <b>2 hospitalisations</b>	<b>S1 J1</b> :1000mg = 45 min <b>S2 J2</b> :1000mg = 45 min <b>1h30</b> <b>2 hospitalisations</b>

# Une conclusion fer-play?

- Le Fer injectable est plus sûr qu'avant
- Il y a trop peu de données (comparatives)
  - Tolérance
  - Efficacité
- Que penser des nouvelles recommandations
  - Meilleures pratiques / fer oral ?
  - Réévaluation après la mise en place d'une vraie étude de Phase IV ?
  - Codage comme seul critère de choix !!!!!!

A composite image featuring Iron Man from the Marvel Cinematic Universe flying through a sky filled with clouds. He is wearing his iconic red and gold suit, with the glowing arc reactor on his chest and repulsor beams emanating from his gauntlets. Superimposed over the bottom left corner of the image is a large, mouth-watering sandwich, possibly a Big Mac, with visible layers of lettuce, cheese, and meat. The overall composition suggests a promotional or satirical message.

MERCI

[laurent.chiche@ap-hm.fr](mailto:laurent.chiche@ap-hm.fr)

Mangez plus de viande  
Prescrivez moins (jamais) de NOACs