



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



| | |
|---|--|
| Principio activo: | HIERRO CARBOXIMALTOSA |
| Nombre comercial y presentaciones: | FERINJECT® (Vifor Uriach Pharma). Vial 500 mg 10 ml (50 mg/ml); 5 viales. Precio unitario: PVL + IVA 4% = 96,2€. Vial 100 mg 2 ml (50 mg/ml); No financiado por el SNS. Precio unitario: PVL + IVA 4% = 26€. |
| Condiciones de dispensación: | Uso Hospitalario. |
| Procedimiento de autorización: | AEMyPS. Procedimiento descentralizado. |
| Fecha de autorización: | Abril/2008. |
| Código ATC / DDD ¹ : | B03AC: Preparado parenteral de hierro trivalente/100 mg. |
| Excipientes de declaración obligatoria: | Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajuste del pH). Cada ml contiene 5,5 mg de sodio. |

INTRODUCCIÓN²

La anemia se define como una disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) superior a dos desviaciones estándar por debajo de los valores normales estimados para un sujeto en función de su edad, sexo, condiciones medioambientales y estado fisiológico. En términos generales, se considera anemia cuando la concentración de Hb es: < 13 g/dl en el varón adulto, < 12 g/dl en la mujer adulta y < 11 g/dl en la mujer embarazada. En el recién nacido y en la infancia los valores varían con la edad.

La anemia ferropénica es la anemia más frecuente y se caracteriza por la hipocromía y microcitosis de los hematíes, el descenso de la sideremia y aumento de la transferrina con caída del índice de saturación y la ausencia de depósitos de hierro en la médula ósea. Las causas de ferropenia por orden de importancia son: hemorragias crónicas (ginecológicas, gastrointestinales), aumento exagerado de las necesidades de hierro (embarazo, lactancia), trastornos en la absorción (gastrectomía, aclorhidria), dietas pobres en hierro, y otras.

El tratamiento de elección en la anemia ferropénica consiste en la administración de hierro oral, siendo los preparados con mejor absorción las sales ferrosas. El aumento de Hb en 2g/dl por encima del valor basal al cabo de 3 semanas es criterio de respuesta adecuada. Si no hay respuesta hay que considerar falta de adherencia, malabsorción intestinal o anemia de etiología mixta; así como alimentos y fármacos que disminuyen la absorción digestiva de hierro.

Las formas parenterales de hierro son una alternativa a las orales cuando el tratamiento por vía oral fracasa y/o plantea problemas. La tasa de respuesta al tratamiento por vía parenteral es similar a la que se observa después de administrar dosis habituales por vía oral. Las indicaciones más comunes son malabsorción de hierro, intolerancia grave al hierro oral, como complemento sistemático para la nutrición parenteral total y en pacientes con nefropatía que están recibiendo eritropoyetina.

En España están comercializadas otras dos formas de hierro III parenteral, el hierro-dextrano (Cosmofer®) y el hierro-hidróxido sacarosa (Feriv®, Venofer®). El primero se asocia a una importante incidencia de efectos adversos, incluyendo reacciones anafilácticas y prácticamente solo se usa en forma intramuscular. Recientemente se ha observado en Francia una tasa de notificación de reacciones alérgicas graves asociadas al hierro dextrano superior a la de hierro sacarosa, que ha motivado la realización de un estudio. Ambas formas requieren administrar una dosis de prueba previa al inicio del tratamiento. En general, la reposición de los depósitos de hierro se consigue de forma más rápida con la administración intravenosa y se evita la intolerancia gastrointestinal del sulfato de hierro por vía oral.

INDICACIONES APROBADAS³

AEMyPS: Tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico debe basarse en las pruebas del laboratorio.

FDA: No aprobado por motivos de seguridad.

MECANISMO DE ACCIÓN³

El hierro carboximaltosa (HCM) es un complejo férrico de polímero de hidratos de carbono, que libera hierro elemental. El hierro es utilizado para la síntesis de hemoglobina y es capaz de normalizar los niveles de ferritina y el índice de saturación de la transferrina (TSAT).

FARMACOCINÉTICA³

Se distribuye rápidamente de la sangre a médula ósea y se deposita en el hígado y bazo. Tras la administración de una sola dosis de 100 a 1.000 mg de hierro en forma de HCM en pacientes con deficiencia de hierro, se obtienen niveles máximos de hierro de 37 µg/ml a 333 µg/ml después de 15 minutos y 1,21 horas, respectivamente. El volumen del compartimento central se corresponde con el volumen del plasma, aproximadamente 3 litros.

El hierro inyectado o perfundido se elimina rápidamente del plasma, la semivida fue de 7-12 horas y la eliminación renal insignificante.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN³

La dosis total acumulada de hierro, equivalente al déficit total de hierro en mg, queda determinada por la concentración de Hb y por el peso del paciente y es la dosis necesaria para la restauración de la Hb y la reposición de los depósitos de hierro. La dosis de hierro se debe calcular de manera individual, aplicando la fórmula de Ganzoni:

$\text{Déficit de hierro acumulativa (mg)} = \text{peso corporal (Kg)} \times (\text{Hb objetivo} - \text{Hb real}) (\text{g/dl}) \times 2,4 + \text{depósito de hierro (mg)}$.

El depósito de hierro se calcula:

Hierro almacenado para un peso corporal inferior a 35 kg = 15 mg/kg de peso corporal

Hierro almacenado para un peso corporal igual y mayor a 35 kg = 500 mg

Para pacientes ≤ 66 kg: la dosis acumulativa calculada se redondea a la baja a los 100 mg más próximos.

Para pacientes > 66 kg: la dosis acumulativa calculada se redondea al alza a los 100 mg más próximos.

Se puede administrar por:

- Vía intravenosa rápida hasta una dosis única máxima de 4 ml (200 mg de hierro) al día, sin superar la administración de 3 veces a la semana.
- Perfusión intravenosa hasta una dosis única máxima de 20 ml (1.000 mg de hierro), sin superar la administración de una vez por semana, ni la dosis de 15 mg de hierro por Kg de peso corporal o la dosis acumulativa calculada.

Ferinject[®] no debe administrarse por vía intramuscular.

Dilución de Ferinject[®] para la perfusión intravenosa mediante venoclisis:

| Ferinject [®] | Hierro | Cantidad máxima de ClNa al 0,9% | Tiempo de administración mínimo |
|------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 2 a < 4 ml | 100 a < 200 mg | 50 ml | - |
| 4 a < 10 ml | 200 a < 500 mg | 100 ml | 6 minutos |
| 10 a 20 ml | 500 a 1.000 mg | 250 ml | 15 minutos |

Únicamente se debe diluir en una solución de cloruro sódico al 0,9%. Por motivos de estabilidad, no diluir a concentraciones menores de 2 mg de hierro/ml.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹⁴

Hay 6 estudios abiertos y uno ciego del HCM frente a un comparador, habitualmente hierro oral (sulfato de hierro), aunque en el estudio de Schaefer et al. se comparó con otro hierro intravenoso (hierro sacarosa, Venofer®). Son estudios realizados en pacientes en hemodiálisis, en anemia post-parto, en enfermedad inflamatoria digestiva, en insuficiencia cardíaca y en sangrado uterino.

- En insuficiencia cardíaca:
Anker et al. (10,11): HCM frente a placebo.
- En Anemia posparto:
Breyman et al. (7). HCM frente a sulfato ferroso oral
Seid et al (5). HCM frente a sulfato ferroso oral
Van Wyck et al. (6). HCM frente a sulfato ferroso oral
- En Anemia en insuficiencia renal en hemodiálisis:
Schaefer et al. (14). HCM frente a hierro sacarosa iv
- Anemia en enfermedad inflamatoria intestinal:
Kulnigg et al. (8). HCM frente a sulfato ferroso oral
- Anemia en sangrado uterino:
Van Wyck et al. (9). HCM frente a sulfato ferroso oral

En el apartado de eficacia, es de destacar la baja calidad de los estudios (anexos 1-4), especialmente por ser abiertos y la inexistencia de estudios que comparan la HCM con otros preparados intravenosos; solamente existe uno en hemodiálisis, sin publicar y donde no se detectaron diferencias significativas respecto al hierro sacarosa. El resto de los estudios son frente a hierro oral en forma de sulfato ferroso donde se obtienen resultados de eficacia similares.

Anemia en insuficiencia renal

Un estudio en hemodiálisis, multicéntrico, randomizado 1:1, abierto, de Schaefer et al, presentado como póster en el 45º Congreso Europeo de Hemodiálisis en 2008, compara el HCM 200mg en bolus frente a 200mg de hierro sacarosa iv administrados 2 ó 3 veces por semana en cada sesión de hemodiálisis, en 237 pacientes, hasta una dosis máxima acumulativa. Un 61% en tratamiento con eritropoyetina. No demostró diferencias significativas en la variable principal, porcentaje de pacientes con aumento de Hb > 10g/dl a la semana 4; 46,4% HCM vs 37,2%, con una reducción absoluta del riesgo de 9,2% (-5,1 a 23,4%). Tampoco en cuanto a tolerancia, donde el porcentaje de pacientes con más de un efecto adverso fue del 42,9% con HCM frente a 39,8% con el hierro sacarosa y los efectos adversos relacionados con el medicamento 5% frente a 10%. Este estudio no tiene poder suficiente para detectar diferencias de eficacia entre los tratamientos, ni hay un análisis estadístico formal y además no se comparan a las dosis a la que el Ferinjet supone una ventaja.

SEGURIDAD³⁻¹⁶

Los datos de seguridad se obtuvieron de 14 ensayos clínicos, con 2.080 pacientes que recibieron HCM y 1.571 pacientes que recibieron el tratamiento control (834 hierro oral, 145 hierro sacarosa y 592 placebo). La mayoría de los pacientes de los estudios eran mujeres (83,1%), caucásicos (59,3%), con una media de edad de 40,2 años.

Se notificó al menos una reacción adversa en el 49% de los pacientes tratados con HCM, frente al 53% y 40% en los tratados con hierro oral y hierro sacarosa, respectivamente.

En el ensayo clínico comparativo de HCM frente a hierro sacarosa la notificación de efectos adversos fue de un 43% y 40%, respectivamente, de los cuales un 4% en cada grupo fueron graves; no observándose diferencias significativas en cuanto a seguridad.

Cuando se compara HCM y hierro oral, las náuseas, el estreñimiento y la diarrea fueron significativamente mayores para el hierro oral; mientras que la cefalea y las reacciones dermatológicas lo eran para el HCM.

Efectos adversos graves. En los ensayos clínicos controlados, se ha notificado al menos un efecto adverso grave en: 43/1.206 (3,6 %) HCM; 21/834 (2,5%) hierro oral; 13/145 (9,0%) hierro sacarosa y 2/15 (13,3%) placebo.

Los efectos cardíacos graves fueron: 13/1.206 (1,1%) HCM, 3/834 (0,4%) hierro oral, 4/145 (2,8%) hierro sacarosa, 1/15 (6,7%) placebo. Los gastrointestinales 6/1.206 (0,5%) HCM, 4/834 (0,5%) hierro oral, 2/145 (1,4%) hierro sacarosa y 0/15 placebo.

De las 11 muertes declaradas en estos ensayos clínicos, 10 (0,48%) ocurrieron en el grupo HCM, uno (0,06%) en el grupo de hierro sacarosa y ninguno con hierro oral. Siete de las 11 muertes declaradas estaban incluidas en ensayos clínicos controlados y aleatorizados y 4 en estudios no controlados de un solo brazo. Las causas de muerte, en el grupo HCM, se relacionaron con trastornos cardiacos en cinco casos, infecciones en tres, sangrado gastrointestinal en uno y el último en un accidente de tráfico. No se puede asegurar que estas muertes están relacionadas con el tratamiento de HCM.

Reacciones de hipersensibilidad. Se detectaron 3 reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la medicación con HCM y una en el grupo tratado con hierro oral, ninguna de las cuales dejó secuelas. Otras reacciones adversas indicativas de hipersensibilidad o reacción alérgica, especialmente rash, prurito y urticaria se notificaron en 3,9% HCM; 1,9% hierro oral; 2,1% hierro sacarosa y ninguna con placebo.

Hipofosfatemia. El fosfato en suero fue evaluado en 6 estudios. La incidencia de fosfato sérico < 2,0 mg/dl fue mas alta en pacientes que recibieron HCM (3,8%-70,1%) comparado con ningún caso en los pacientes con hierro oral.

En los estudios controlados, los pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos adversos fueron 1,6% en el grupo de HCM, 3,0% con el hierro oral y 2,1% con el hierro sacarosa.

En general, la reacción adversa más frecuente fue el dolor de cabeza y otros efectos adversos frecuentes fueron mareos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento y diarrea; además de exantema y reacción en el lugar de inyección. Es frecuente también la disminución transitoria de los niveles de fosfato en sangre y el aumento de ALT y en más raras ocasiones de AST y GGT.

Sobredosis:

La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a Ferinject o a alguno de sus excipientes.
- Anemia no atribuida a una deficiencia de hierro.
- Indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización de hierro.
- Primer trimestre de embarazo.

Precauciones:

Los preparados de hierro administrados por vía parenteral pueden causar reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafilactoide potencialmente mortal. Por lo tanto, deberá disponerse de (equipos o equipamiento) para reanimación cardiopulmonar.

A los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los riesgos y los beneficios.

El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda parar la administración de Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. En pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de riesgos y beneficios, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis.

Se deberá tener cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject®. La extravasación de Ferinject® en el lugar de administración puede producir una decoloración marrón e irritación de la piel. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject®.

El etiquetado del medicamento no es adecuado, la cantidad de fármaco se expresa como concentración, 50 mg/ml, en lugar de la cantidad total, 500 mg/ 10 ml. La expresión de la composición cuantitativa de los medicamentos de uso parenteral mediante la concentración de principio activo por mililitro, en lugar de la cantidad total por volumen total, es una causa frecuente de errores de medicación.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños: No se ha estudiado en niños, por lo que no se recomienda su uso en menores de 14 años.

Embarazo y lactancia: No existen datos clínicos en mujeres embarazadas. Los datos en animales indican que atraviesa la placenta y su uso puede afectar al desarrollo del esqueleto del feto.

Los estudios clínicos mostraron que $\leq 1\%$ del hierro se excreta en la leche materna. No se prevé que pueda tener efectos en el lactante.

Pacientes de edad avanzada: Según la ficha técnica, no se han descrito problemas especiales.

Es aconsejable monitorizar periódicamente los niveles de ferritina y la saturación de la transferrina.

Interacciones³:

La administración de preparados parenterales de hierro concomitantemente con formas orales de hierro, reduce la absorción de hierro oral.

COMPARACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS CON LA MISMA INDICACIÓN Y EVALUACIÓN ECONÓMICA

Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación.

| Nombre | HCM FERINJECT® | Hierro sacarosa FERIV® VENOFER® | Hierro dextrano COSMOFER® |
|--|---|--|---|
| Presentación | 500 mg /10mL 5 viales | 100mg/5mL 5 ampollas | 100 mg / 2 mL 5 ampollas |
| Precio unitario amp o vial (PVL+4% IVA) | 96,2€ | Feriv® 7,9€ Venofer® 11,1€ | 9,8€ |
| Hierro elemental/ amp o vial | 500 mg | 100 mg | 100 mg |
| Coste por 100mg de hierro | 19,2€ | Feriv® 7,9€ Venofer® 11,1€ | 9,8€ |
| Via administración | iv, piv, dializador | iv, piv, dializador | iv, piv, im, dializador |
| Posología | Cálculo de las necesidades del paciente según Ganzoni | | |
| Dosis total única máxima | 1000 mg o 15 mg/kg | 200 mg | 20 mg/kg (*) |
| Dosis de prueba | No | Sí (25 mg en 15 min) | Sí (25 mg 15 min) |
| Tiempo perfusión | 200 mg en bolo 1000 mg en 15 min | 100 mg en 15 min 200 mg en 30 min | PIV 100-200 mg en 30 min IV bolus: 10 mg/min (100-200 mg) Perfusión total de la dosis: 4-6 h (20mg/kg) |
| Coste tratamiento: 100 mg- 500mg 500 mg- 1000 mg | 96,2 € 192,4 € | Venofer® 11,12- 55,6€ 55,6 – 111,2€ Feriv® 7,9- 39,5 € 39,5- 79€ | 9,8- 49€ 49- 98€ |

(*) La perfusión total de la dosis se ha asociado con una mayor incidencia de reacciones adversas, en particular reacciones retardadas similares a las de hipersensibilidad.

piv: perfusión intravenosa, iv: administración intravenosa, im: intramuscular.

El coste de Feriv® en procedimiento negociado, es de 1,7 €/ampolla. En el caso de Ferinject®, el coste es muchísimo mayor si se utiliza fraccionado, porque hay que desechar el vial. Las presentaciones de 100mg permiten ajustarse mejor a la dosis, pero no está financiado.

Entre las ventajas del HCM está la no necesidad de dosis de prueba, la posibilidad de mayor dosis única máxima que puede disminuir el número de administraciones y el tiempo de perfusión menor.

Entre las desventajas, estarían el coste elevado, los problemas de seguridad, una identificación no correcta de la dosis total en la presentación y finalmente la falta de ensayos comparativos publicados frente a hierro sacarosa y la baja calidad de los existentes.

Evaluación de fuentes secundarias: Guías de Práctica clínica y Evaluaciones previas por organismos independientes:

Scottish Medicines Consortium: No se recomienda su uso, debido a que la proporción de pacientes en hemodiálisis que alcanza el objetivo de aumentar los niveles de Hb fue similar para HCM y la terapia de hierro iv estándar. Además consideran que el análisis económico presentado no fue lo suficientemente robusto como para aceptar su inclusión.

FDA: No ha autorizado su comercialización por temas de seguridad y ha solicitado mayor información al fabricante por las muertes reportadas. Además considera que los estudios no fueron diseñados para analizar los beneficios clínicos potenciales, solamente se valoran los cambios de concentración de hemoglobina.

Informe del Hospital Vall d'Hebron: Concluye que se requieren más datos para valorar la eficacia y seguridad reales de la administración de dosis elevadas de Ferinject®.

CONCLUSIONES ²⁻¹⁶

Las sales ferrosas por vía oral, son el tratamiento de elección en la deficiencia férrica por su efectividad, seguridad y comodidad. La vía parenteral debe quedar reservada para casos de intolerancia grave, falta de respuesta a la terapia oral o situaciones especiales.

Eficacia clínica: No existen ensayos clínicos comparativos publicados de HCM 500-1.000mg en dosis única con hierro sacarosa. En el único ensayo clínico no publicado, donde se compara a dosis distintas a las que se proponen, no hubo diferencias significativas en la eficacia ni tolerabilidad.

En los ensayos clínicos abiertos comparativos con sulfato ferroso oral, los resultados de eficacia fueron similares.

Seguridad: Aunque en los ensayos clínicos ha sido bien tolerado, los datos de mortalidad cuestionan el perfil de seguridad, motivo por el cual la FDA no lo ha autorizado.

Además no se puede afirmar que sea mejor tolerado que otras sales de hierro por vía iv, porque no se dispone de suficientes estudios comparativos.

La teórica ventaja del hierro carboximaltosa respecto a otras sales férricas intravenosas, es que se puede administrar hasta 500 ó 1000 mg en una única dosis semanal, que el tiempo de infusión es de solo 15 minutos y que debido a su baja inmunogenicidad no requiere dosis de prueba.

El coste de 100mg de hierro, considerando el PVL, es muy elevado cuando se compara con los hierros intravenosos disponibles. Esta diferencia de coste puede disminuir si se utilizan dosis únicas máximas y dosis sin fraccionar, y si se consideran los costes asociados a la administración en el hospital de día. En cambio si consideramos los precios actuales de Osakidetza esa diferencia sería aún mayor.

La falta de estudios comparativos con hierro sacarosa, las dudas en cuanto a seguridad y su elevado coste, neutralizan sus posibles ventajas y desaconsejan su utilización.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzoz.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porrás Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- M^a Carmen Arratibel Fuentes.
- Beatriz Arrizabalaga Amuchastegui.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.whooc.no/atcddd/new_atc_ddd.htm
2. Farreras P, Rozman C. Medicina interna. 13ª edición. Madrid: Mosby/Doyma Libros;1995.
3. Ficha técnica del FERINJECT®. AEMPS.
4. Covic A, Mircescu G. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose injection in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multi-centre, clinical study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb 26. doi: 10.1093/ndt/gfq069
5. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(4):435.e1-435.e7.
6. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 267-78.
7. Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2008; 101: 67-73.
8. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(5): 1182-92.
9. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion*. 2009; 49:2719-2728.
10. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361:2436-48.
11. Comment: Kociol RD, Newby LK. Ferric carboxymaltose improved symptoms and quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Ann Intern Med*. 2010 Apr 20;152(8):JC4-5.
12. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. 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; 11: 1084-91.
13. Informe sobre Carboximaltosa de hierro (Ferinject®) para el tratamiento de la anemia perquirúrgica y optimización de la hemoglobina (Hb) en cirugía ortopédica y traumatología y en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica que no toleren el Hierro por vía oral o en los que sea insuficiente. Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebròn. Julio 2009.
14. Scottish Medicines Consortium. Ferric carboxymaltose, 100mg/2ml and 500mg/10ml solution for injection/ infusion (Ferinject). Published 7 July 2008.
15. Schaefer RM, et al. The efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in haemodialysis patients with iron deficiency anaemia. *European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association*. Stockholm, 2008. Comunicación en congreso.
16. Informe de MHRA (Medicine Health Regulatory Agency) de UK. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-unit1/documents/websitesources/con014025.pdf>
17. FDA Advisory Committee Briefing Document. Drug Safety and Risk Management Committee. February 1, 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4337b1-01-FDA.pdf>
18. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69(6):739-56.

ANEXO 1.- ENSAYOS CLÍNICOS EN ANEMIA POSPARTO

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N (población ITT), características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|--|--|--|--|--|---|--|
| Seid et al. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:435.e1-435e7 (5) Periodo de realización Mayo 2006-Diciembre 2006 Financiación Luitpold Pharmaceutic als. | Estudio multicéntrico fase III, aleatorizado, abierto frente a comparador. Estratificación por Hb basal ITT y m ITT <u>Objetivo:</u> Demostrar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de HCM comparando con hierro oral en mujeres con anemia postparto. Duración 42 días | Grupo HCM n= 143 (139mITT) Grupo Hierro oral n= 148 (147 mITT) <u>Criterios de inclusión</u> Mujeres, en los 10 primeros días tras el parto, Hb≤ 10 g/dl <u>Criterios de exclusión</u> Anemia por causa diferente; hemorragia vaginal con perdidas de mas de 100 ml en las 24 h previas a la aleatorizacion; trasfusión reciente o tto con eritropoyetina dentro de los 3 meses anteriores; tto mielosupresor y tto del asma. | Grupo HCM Dosis fórmula Ganzoni, con una dosis máxima de 2.500mg. Administración semanal (max 15 mg/Kg o 1.000 mg/dosis). Grupo Hierro oral 325 mg de sulfato ferroso (65 mg de hierro elemental) tid, durante 6 semanas | <u>Variable principal:</u> % pacientes que alcanzan Hb > 12 g/dl a 42 días <u>Variables secundarias</u> % pac incremento Hb ≥ 3g/dl Tiempo hasta Hb >12 g/dl Tiempo en incrementar la Hb ≥3g/dl Cambios en Hb, ferritina, TSAT 42 días <u>Seguridad</u> EA grave Suspensión por EA | Análisis mITT 91,4% vs 66,7% dif 24,7% (IC 95%: 15,2-34,2) p<0,0001. Mejores resultados en Hb < 8 g/dl. 91,4% vs 64,6% dif 26,8% p<0,0001 14 días vs 27 días p= 0,0002 15 días vs 28 días p < 0,0001 Ferritina 238 ng/ml vs 21 ng/ml p< 0,0001 TSAT 11,6% vs 17,57% p<0,0001 1 efecto adverso cardiaco grave en HCM 2 en HCM (urticaria) vs 0 | Aleatorizació n: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorizació n apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 TOTAL: 3 puntos |
| Van Wyck et al. Obstet Gynecol 2007; 10: 267-78. Periodo de realización Febrero 2005- Noviembre 2005 Financiación Luitpold Pharmaceutic als | Estudio multicéntrico, fase III, aleatorizado, abierto con comparador. No inferioridad (delta -15%) <u>Objetivo:</u> Demostrar eficacia de altas dosis de HCM comparando con hierro oral en mujeres con anemia postparto. Duración 42 días | Grupo HCM n= 168 Grupo Hierro oral n= 169 <u>Criterios de inclusión</u> Mujeres dentro de los 10 primeros días tras el parto con Hb≤ 10 g/dl <u>Criterios de exclusión</u> Mismas que estudio Seid et al. Ferritina>500ng/ml TSAT>50%, Crs> 2 mg/dl, transaminasas mas de 1.5 veces el límite superior | Grupo HCM Dosis fórmula Ganzoni, con una dosis máxima de 2.500mg. Administración semanal max 15 mg/Kg o 1.000 mg/dosis). Grupo Hierro oral 325 mg de sulfato ferroso (65 mg de hierro elemental) tid, durante 42 días. <u>Perdidas:</u> no continuaron el tto 9 pacientes en HCM (2 por reacción adversa) y 16 del grupo control 4 por reacciones adversas. | <u>Variable principal:</u> % pacientes con incremento de Hb ≥ 2g/dl a los 42 días. <u>Variables secundarias</u> % pacientes con Hb >12 g/dl % pac. incrementos Hb 3g/dl. Tiempo en alcanzar variable principal. Adherencia % pacientes que mejoran la calidad de vida <u>Seguridad</u> -% pacientes que suspenden el tto por EA - % pacientes con EA graves - % pacientes con algún EA -Fosfato sérico< 2mg/dl | 96,4% vs 94,1%, dif 2,3% (C 95%: -2,19 a 6,88) p=0,443. No inferior. 90,5% vs 68,6 p<0,001 86,3% vs 60,4% p< 0,001 7 días HCM vs 14 días hierro oral<0,001 Adherencia 98% HCM vs 83,9% Hierro oral 94,8% vs 91% NS 1 paciente grupo HCM vs 5 pacientes 1paciente murió en HCM 1 paciente suspendió por depresión en hierro oral Trastornos gastrointestinales frecuentes en ambos grupos 11 (6,3%) HCM vs 43 (24,2%). 8% vs 0 | Aleatorizació n: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 0 TOTAL: 3 puntos |

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N (población), características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|--|---|---|--|--|--|---|
| <p>Breyman et al. Inter J Gynecology and Obstetrics 2008 (7)</p> <p>Periodo de realización: Junio 2004 – Agosto 2005</p> <p>Financiación: Luitpold Pharmaceuticals</p> | <p>Estudio multicéntrico, fase III, aleatorizado 2:1, abierto, con comparador.</p> <p>No inferioridad (margen 0,5 g/dl). Superioridad.</p> <p><u>Objetivo:</u> Demostrar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de HCM iv comparado con Sulfato ferroso oral en mujeres con anemia ferropénica postparto.</p> <p>Duración: 12 semanas</p> | <p>Población ITT Grupo HCM n= 227 (PP 179)</p> <p>Grupo Hierro oral (Sulfato) n= 117 (PP 89)</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Mujeres con anemia (Hb ≤ 10,5 g/dl) en 7 días tras parto</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Historia de anemia diferente a la anemia por deficiencia de hierro o por pérdida de sangre debida al parto.</p> | <p>Grupo HCM Dosis fórmula Ganzoni, con una dosis máxima de 2.500mg. Administración semanal (max 15 mg/Kg o 1.000 mg/dosis).</p> <p>Grupo Hierro oral Sulfato ferroso (100 mg Fe) bid, durante 12 semanas.</p> <p>Pérdidas: no continuaron 29 pac de HCM (3 por reacción adversa, 13 retirados, 7 perdidas: 6 por incumplimiento) y 15 del grupo control (1 por reacciones adversas, 7 retirados, 3 pérdidas, 4 por incumplimiento)</p> | <p><u>Variable principal:</u> Cambios de Hb a semana 12</p> <p><u>Variables secundarias</u> Cambios en ferritina, TSAT % pacientes Hb de 12-16 g/dl a las 12 semanas</p> <p><u>Seguridad</u> % madres con al menos un EA % lactantes con ≥ EA</p> | <p>Analysis PP: 3,37 vs. 3,29 (IC95% -0,069 a 0,445) No inferior Analysis ITT: 3,34 vs. 3,18 (IC 95% -0,147 a 0,368)</p> <p>P<0,0001 en semana 2, 4 y 12</p> <p>No significativo</p> <p>26,0% (59/227) vs 22,2%(26/117) p=0,510 NS</p> <p>10,5% vs 12% NS</p> | <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 2 puntos</p> |

ANEXO 2.- ENSAYOS CLÍNICOS EN SANGRADO UTERINO

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N (población ITT), características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---|--|--|---|--|---|---|
| <p>Van Wick et al. Transfusion 2009;49</p> <p>Periodo de realización: Mayo 2005- Abril 2006</p> <p>Financiación Luitpold Pharmaceutic als</p> | <p>Estudio multicéntrico, fase III, aleatorizado, abierto.</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar si HCM iv es más efectivo que el Sulfato ferroso oral en mujeres con anemia ferropénica por sangrado uterino.</p> | <p>Grupo HCM n = 228</p> <p>Grupo Hierro oral n= 225</p> <p>Criterios de inclusión >18 años, con anemia, Hb ≤ 11,0 g/dl, sangrado uterino intenso, además medidas anticonceptivas, ferritina ≤ 100 ng /l o TSAT ≤ 25%.</p> <p>Criterios de exclusión Concentrados de hematies, hierro, estimulantes eritropoyesis; trastornos de eritropoyesis, hemocromatosis, inicio de tto hormonal con potencial de producir sangrado; Hepatitis, VIH; abuso de alcohol y drogas; terapia mielosupresiva; transaminasas > 1,5 veces el LSN; Creatinina sérica > 2mg/dl.</p> | <p>Grupo HCM Dosis acumulativa con fórmula Ganzoni. Semanalmente. Se permitió hasta 3 dosis, día 0, día 7 y día 14.</p> <p>Grupo Hierro oral Sulfato ferroso (65 mg de hierro) tid, durante 42 días.</p> <p>Pérdidas: 19 HCM (8,3%) vs 14 (6,2%) HCM: 1 otro hierro, 2 EA, 1 embarazo, 2 pérdida seguimiento, 6 por EA no relacionados, 7 otros. Hierro oral: 3 por medidas para reducir sangrado, 3 EA, 2 pérdida seguimiento, 3 por EA no relacionados y 3 otros.</p> | <p>Variable principal: % pacientes con un incremento de Hb ≥ 2g/dl a los 42 días</p> <p>Variable secundaria % pac Hb > 12 Adherencia</p> <p>Seguridad 174 vs 178 - % pac suspenden el tto por EA - % pac con EA graves - % pac con algún EA</p> | <p>82,0% vs 61,8% dif 20,2% (IC 95% 12,2%-28,3% p < 0,001 S</p> <p>72,8% vs 49,8% (IC 95% 14,3%-31,7%) p < 0,001 99,9% HCM vs 90,3% p < 0,001</p> <p>1 pac grupo HCM vs 5 pac</p> <p>1 muerte en HCM y 1 pac en hierro oral salió del estudio por depresión</p> <p>Los trastornos gastrointestinales fueron los más frecuentes: 11 (6,3%) vs 43 (24,2%)</p> | <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p> |

ANEXO 3.- ENSAYOS CLÍNICOS EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N (población ITT), características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---|---|--|--|---|---|---|
| <p>Kulnigg S.et al. Am j gastro 2008;103:118 2-1192. (8)</p> <p>Periodo de realizacion: junio 2004- Mayo 2005</p> <p>Financiación Luitpold Pharmaceuticals</p> | <p>Estudio multicéntrico, fase III, aleatorizado 2:1, abierto</p> <p>No inferioridad. Margen Hb 0,5g/dl</p> <p><u>Objetivo:</u> Demostrar la no inferioridad y seguridad de HCM IV comparado con sulfato ferroso oral en pacientes con anemia por déficit de hierro con EII.</p> <p>Como objetivo secundario: evaluar la seguridad y la calidad de vida (QoL)</p> <p>Periodo: 12 semanas</p> | <p>Grupo HCM n = 136</p> <p>Grupo Hierro oral n= 60</p> <p>Criterios de inclusión 18 -80 años, Hb ≤ 10 g/dl inicialmente y por bajo reclutamiento ≤ 11 y TSAT <20% o ferritina sérica < 100 ng/L, test de embarazo negativo</p> <p>Criterios de exclusión Deficiencia de vitamina B12 o folatos Otros tipos de anemias, tratamiento con eritropoyetina dentro de las 8 semanas anteriores al reclutamiento Terapia con hierro o transfusión sanguínea o 30 días antes del inicio</p> | <p>Grupo HCM Dosis fórmula Ganzoni. Administración semanal (max 15 mg/Kg o 1.000 mg/dosis). Se permitió hasta 3 dosis/ciclo Se permite un 2º ciclo si recurrencia entre el final del ciclo 1 y la semana 9</p> <p>Grupo Hierro oral Sulfato ferroso (100 mg Fe) bid, durante 12 semanas.</p> <p>Pérdidas: 12 en HCM (3 EA, 1 muerte) y 11 hierro oral (2 EA).</p> | <p>Variable principal: Mediana Incremento Hb a la semana 12</p> <p>Variable secundarias: % pac con incremento Hb>2.0 g/dl % pac ferritina 100- 800 µg/L, a semana 12 % TSAT 20- 50% Seguridad %pac con EA % pac con EA relacionado con tto % pac EA grave</p> | <p>ITT 3,7 g/dl (-1,8 a 9,3) vs 2,8g/dl (-1,2 a 8,4) p=0,6967</p> <p>Diferencia significativa semana 2 y 4, NS en la semana 8 y 12</p> <p>26,5% vs 3,3% p<0,001</p> <p>No significativo a semana 12</p> <p>56,9% vs 42,9% 28,5% vs 22,2%</p> <p>6,6% vs 0% (1 muerte en HCM)</p> | <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p> |

ANEXO 4.- ENSAYOS CLÍNICOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA (ICC)

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N (población ITT), características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / IC / p (grupo estudio vs control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---|---|--|--|--|--|---|
| <p>NCT00520780</p> <p>Anker et al. N Engl J Med 361;25: 2436-48.FAIR-HF (10,11)</p> <p>Periodo de realización: Junio 2007- Diciembre 2008</p> <p>Financiación: Vifor Pharma</p> | <p>Estudio multicéntrico (75 de 11 países) fase III, aleatorizado 2:1, doble ciego.</p> <p>ITT</p> <p><u>Objetivo:</u> Determinar si la administración hierro iv con HCM comparado con placebo confiere beneficios sintomático en pacientes con ICC y deficiencia de hierro</p> <p>Duración: 24 semanas</p> | <p>HCM n = 304</p> <p>Placebo (salino 0,9%) n= 155</p> <p>Criterios de inclusión >18 años, Hb 9,5- 13,5 g/dl, ferritina < 100 ng/ml o < 300 ng/mL cuando TSAT <20%, clase funcional NYHA II o III, LVEF ≤40% en NYHA II y ≤45% en NYHA III</p> <p>Criterios de exclusión Enfermedad hepática crónica y/o transaminasas altas; hipertensión no controlada; Insuficiencia renal; Otras patologías cardiacas o inflamatorias.</p> | <p>Grupo HCM Fase de corrección: 200 mg/ semanal, hasta corrección fórmula Ganzoni. Fase de mantenimiento: 200 mg/ 4 semanas hasta la semana 24</p> <p>Grupo placebo (salino 0,9%) Misma pauta que el grupo HCM.</p> <p>Pérdidas: 26 (8,6%) HCM vs 20 (12,9) placebo. 5 muertes vs 4 21 suspenden vs 16</p> | <p>Variable principal: Mejoría moderada-mucha rango en Puntuación PGA</p> <p>Mejoría de Clase funcional NYHA</p> <p>Variables secundarias Semana 4 y 12: PGA y NYHA Semana 4, 12 y 24: Test de marcha, EQ- 5D, Cuestionario cardiomiopatía Kansas City</p> | <p>50% HCM vs 28% placebo OR: 2,51 (IC95%: 1,75- 3,61; p<0,001)</p> <p>NYHA I o II 47% HCM vs 30% placebo OR: 2,4 (IC95%: 1,55- 3,71; p<0,001)</p> <p>Mejoría significativa en todos los parámetros P<0,001</p> | <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p> |

EA: efecto adverso; ITT: intención de tratar; PGA: Self- reported Patient Global Assesment; LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda; TSAT: Saturación de transferrina; EQ- 5D: Escala analógica visual de cuestionario de calidad de vida europeo; Hb: hemoglobina; Tid: tres veces al día, bid: 2 veces al día; NS: no significativo; EA: efecto adverso.