

Scheda di valutazione di:



**Complessi del
ferro(III)
per uso ev**
(saccarato e carbossimaltoso)

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 249

*Approvato il 26 Febbraio 2015
Recepito con determina n. 4625 del 16/4/2015*

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Medicinali a base di ferro ad uso endovenoso

	saccarato ferrico Venofer® ev	Carbossimaltosio ferrico Ferinject® ev									
Principio attivo											
Contenuto in ferro	20 mg/ml	50 mg/ml									
Indicazioni registrate	<p>Carenza di ferro:</p> <ul style="list-style-type: none"> • quando vi è una esigenza clinica di rilascio rapido di Fe alle riserve di ferro; • in pazienti non in grado di tollerare una terapia orale o non collaboranti; • nelle MICI in fase attiva in cui il Fe orale è inefficace 	<p>Carenza di ferro :</p> <ul style="list-style-type: none"> • quando i preparati orali sono inefficaci o non possono essere usati 									
Posologia	secondo formula di Ganzoni	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Hb (g/dl)</th> <th>Peso 35-70 Kg</th> <th>Peso > 70 kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 10</td> <td>1.500mg</td> <td>2.000mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 10</td> <td>1.000mg</td> <td>1.500mg</td> </tr> </tbody> </table>	Hb (g/dl)	Peso 35-70 Kg	Peso > 70 kg	< 10	1.500mg	2.000mg	≥ 10	1.000mg	1.500mg
Hb (g/dl)	Peso 35-70 Kg	Peso > 70 kg									
< 10	1.500mg	2.000mg									
≥ 10	1.000mg	1.500mg									
ATC	B03AC	B03AC01									
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	C OSP	H OSP									
Procedura registrazione	Mutuo riconoscimento										
Confezioni disponibili e prezzo s/IVA (offerto dalla Ditta titolare AIC alle Aziende sanitarie)	5 fiale da 5 ml 20mg/ml 66€	1 fiala da 10 ml 50 mg/ml 5 fiale da 2 ml 50mg/ml 38,76 € - 193,8 €									

Decisione della Commissione

Carbossimaltosio ferrico è inserito nel Prontuario Terapeutico Regionale. Le singole Aziende sanitarie dovranno definirne le condizioni di utilizzo locali sulla base di una complessiva valutazione che consideri le problematiche organizzative di ogni singola realtà assistenziale legate alla applicazione delle raccomandazioni contenute nella nota Informativa Importante di AIFA del 2013 "Raccomandazioni più stringenti sul rischio di gravi reazioni da ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via endovenosa". (riunione del 26/02/2015)

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

La carenza di ferro è la causa più frequente di anemia. Può dipendere da un ridotto assorbimento intestinale di ferro dalla dieta, da un aumento della perdita ematica (es. mestruazioni, sanguinamento gastrointestinale) o da condizioni cliniche che ne aumentano il fabbisogno (es. trattamento con farmaci che stimolano l'eritropoiesi). La terapia include un reintegro dei depositi di ferro e quando necessa-

rio, la correzione delle cause di sanguinamento o di malassorbimento. L'assunzione per via orale di sali di ferro (es. solfato ferroso, gluconato di ferro) rappresenta la terapia di riferimento per la correzione di stati carenziali. E' efficace e non costosa. Tuttavia fino la 40% dei pazienti manifesta eventi avversi (nausea, stipsi e dolori addominali) che possono compromettere l'aderenza alla terapia [Onken JE 2014_a].

Nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) l'assorbimento può essere compromesso e la quantità di ferro somministrata per via orale, anche ad alte dosi, può non essere sufficiente a correggere l'anemia.

In queste situazioni è appropriato considerare la somministrazione di ferro per via endovenosa che, rispetto alla via orale, consente un più efficace e veloce ripristino delle riserve di ferro, è meglio tollerata e riduce la necessità di trasfusioni di sangue.

I medicinali a base di ferro trivalente ad uso endovenoso disponibili in commercio sono:

- gluconato ferrico
- saccarato ferrico
- carbossimaltoso ferrico

Attualmente solo il gluconato ferrico è inserito in PTR con la seguente indicazione: *"Anemie ferropri-ve: per via parenterale limitatamente ai pazienti nei quali il trattamento orale non risulti efficace"*. Gli altri due prodotti, di più recente commercializzazione in Italia, presentano indicazioni terapeutiche sovrapponibili al gluconato ferrico ma caratteristiche di farmacocinetica, farmacodinamica e un diverso contenuto in ferro elemento che consente differenti schemi posologici.

Questo documento ha l'obiettivo di definire il posto in terapia dei due nuovi medicinali rispetto al gluconato ferrico e a tale scopo verranno considerati:

- gli RCT di confronto diretto (carbossimaltoso vs saccarato ev);
- i dati di sicurezza;
- le diverse posologie e costi

Meccanismo d'azione

Il carbossimaltoso ferrico (FCM) è formulato in soluzione colloidale contenente idrossido di ferro trivalente complessato con il polimero carbossimaltoso. Il ferro che si dissocia dal complesso viene legato dalle proteine di trasporto e di deposito del ferro (transferrina e ferritina, rispettivamente) e produce un aumento della conta reticolocitaria e una normallizzazione dei livelli di ferritina sierica.

Il ferro saccarato (FS) che presenta medesimo meccanismo d'azione, è formulato come soluzione acquosa di ferro idrossido trivalente complessato con saccarosio.

La dose da somministrare viene calcolata, per ogni paziente, sulla base dei valori di emoglobina e del peso corporeo. Per il FS si segue la Formula di Gan-

zoni, per il FCM uno schema predefinito riportato nell'RCP del prodotto.

La dose massima somministrabile di FCM è di 1.000 mg di ferro (20 ml) al giorno e non più di 1.000 mg alla settimana; nei pazienti con MRC in emodialisi non si deve superare la dose singola massima di 200 mg di ferro al giorno.

La dose singola totale di FS non deve superare i 200 mg di ferro con frequenza massima di tre somministrazioni la settimana.

Prove di efficacia

Studi di confronto diretto

Sono stati pubblicati 2 RCT principali di confronto diretto tra carbossimaltoso e saccarato ferrico, di cui:

- uno in pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi [Onken JE 2014]
- uno in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) [Evstatiev R 2011]

Un terzo RCT, condotto in pazienti dializzati è descritto nel dossier registrativo [MRPAR UK 2007] di Ferinject® ma attualmente non risulta pubblicato.

Descrizione

Studio nei pazienti con IRC non dializzati [Onken JE 2014]

Si tratta di un RCT in aperto di non inferiorità che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di carbossimaltoso ferrico (15 mg/kg, max 750 mg per infusione) rispetto al saccarato ferrico (200 mg per 5 infusioni) in 2.584 pazienti con anemia sideropenica (Hb media: 10.31 g/dl) ed insufficienza renale non dialisi dipendente (GFR medio 32,38 ml/min/1,73 m²).

L'esito primario di efficacia era la variazione media dei valori di Hb dal baseline al valore più alto raggiunto nei 56 giorni di trattamento (durata dello studio); il margine di non inferiorità predefinito era di - 0,2 g/dl sulla differenza assoluta tra i 2 trattamenti.

L'esito primario di sicurezza era composito: mortalità per tutte le cause, infarto non fatale, ictus non fatale, angina instabile senza ricovero, scompenso, aritmia, ipertensione, ipotensione.

Fra gli esiti secondari è stata valutata la percentuale di pazienti che otteneva un aumento di Hb \geq 1g/dl. (maggiori dettagli sono descritti in allegato Tab. 1).

Risultati (vedi Tab. 2)

Esito primario di efficacia

Il carbossimaltoso ferrico è risultato non inferiore e in un'analisi successiva, significativamente più efficace del saccarato. La differenza tra i due bracci in termini di variazione media massima della emoglobina rispetto al baseline è stata di 0,21 g/dL [IC 95% 0,13 – 0,28 g/dL] una differenza ritenuta non rilevante dal punto di vista clinico.

Esito secondario di efficacia

La percentuale di pazienti in cui l'aumento medio dei livelli di emoglobina è stato ≥ 1 g/dL è risultata significativamente maggiore con carbossimaltoso rispetto a saccarato ferrico: 48,6% dei pazienti vs 41,0%; differenza: 7,6% [IC 95% 3,6% - 11,5%].

Esito primario di sicurezza

La frequenza dell'esito composito non è stata significativamente diversa tra i due trattamenti.

Studio FERGIcor nei pazienti con MICI [Evstatiev R 2011]

E' un RCT in aperto di non inferiorità che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di carbossimaltoso ferrico (1 infusione 1000 mg o 500 mg se peso < 67 kg da ripetersi se necessario) rispetto al saccarato ferrico (fino a 200 mg, massimo 2 volte a settimana) in 485 pazienti anemici (Hb media: 0.2 g/dl) con M. di Crohn (33%) o Colite ulcerosa.

L'esito primario era la percentuale di pazienti che otteneva un aumento di Hb ≥ 2 g/dl a 12 settimane, periodo di durata dello studio; il margine di non inferiorità predefinito era di -7% assoluto sulla differenza tra i due trattamenti.

Tra gli esiti secondari di efficacia sono stati valutati: la percentuale di pazienti con normalizzazione dei livelli di emoglobina (maschi Hb ≥ 13 g/dL , femmine ≥ 12 g/dL) e la percentuale di pazienti che otteneva un aumento di Hb ≥ 2 g/dl o la normalizzazione dei livelli di emoglobina.

Risultati

Esito primario di efficacia

Il carbossimaltoso ferrico è risultato non inferiore e, in una analisi successiva, superiore al saccarato ferrico: il 65,8% dei pazienti trattati con carbossimaltoso vs il 53,6% con saccarato ha ottenuto un aumento dei livelli di emoglobina di almeno 2 g/dL (differenza assoluta: 12,15%, [IC 95% 3,07 - 20,97]);

Esiti secondari

L'83,8% vs il 75,9%, rispettivamente con carbossimaltoso e saccarato ferrico, ha ottenuto un incremento di almeno 2 g/dL o la normalizzazione dei livelli di emoglobina (differenza assoluta: 7,86%, [IC 95% 0,43 - 15,25]).

La normalizzazione dei livelli di emoglobina è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con carbossimaltoso rispetto a saccarato: 72,8% vs 61,8%, OR 1,65 [IC 95% 1,10 -2,46].

Studio in pazienti con IRC in dialisi (studio VIT-IV-CL-015, non pubblicato) [MRPAR UK 2007]

Secondo quanto riportato nel dossier registrativo di Ferinject® si tratta anche in questo caso di un RCT in aperto. Lo studio ha confrontato FCM (200 mg per 2-3 volte/settimana) con FS (stessa posologia) in 240 pazienti in dialisi con anemia sideropenica.

L'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano un aumento della Hb ≥ 1 g/dL. I risultati sono riportati solo quantitativamente senza alcuna valutazione statistica.

Le principali caratteristiche dello studio ed i risultati sono riportati in allegato nelle tab. 5 e 6.

Dati complessivi di sicurezza

In generale la frequenza di reazioni avverse osservata nei due studi è risultata in gran parte sovrapponibile fra i due sali di ferro in valutazione.

Nel primo studio [Onken JE 2014] gli eventi avversi che hanno avuto frequenze significativamente diverse tra i 2 bracci sono stati:

- ipertensione (+3,1% dei pazienti nel gruppo trattato con carbossimaltoso vs saccarato)
- ipotensione (-1,4% dei pazienti nel gruppo trattato con carbossimaltoso vs saccarato)

Sono stati segnalati 11 casi di reazioni da ipersensibilità associate all'infusione dei complessi di ferro, di cui 9 con carbossimaltoso; tutte erano di grado 1 o 2. Hanno interrotto il trattamento per questo evento avverso 2 pazienti con carbossimaltoso e 1 con saccarato.

Nel secondo studio [Evstatiev R 2011] l'ipofosfemia (transitoria e asintomatica) è stata osservata con maggior frequenza con carbossimaltoso rispetto a saccarato: 2,5% dei pazienti con carbossimaltoso, nessuno con saccarato.

Sono stati segnalati 7 casi di reazioni al sito d'infusione del farmaco ma nessun caso di reazioni da

ipersensibilità associate all'infusione dei complessi di ferro

Sicurezza dei preparati a base di ferro ad uso endovenoso

I preparati per uso endovenoso di ferro possono causare, anche se raramente, reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Su richiesta della Agenzia francese, EMA ha rivisto i dati di sicurezza dei preparati a base di ferro ev commercializzati nell'Unione Europea e per ogni prodotto ha analizzato i dati provenienti da studi pre-clinici, clinici e di post-marketing pubblicati e non pubblicati forniti dalle Ditte titolari dell'AIC su richiesta dell'Agenzia [Assessment report EMA/549569/2013].

Dalla revisione di tali dati non è emerso un rischio maggiore di reazioni da ipersensibilità con un preparato rispetto ad un altro, ma in ragione di questo rischio noto, EMA ha raccomandato che la somministrazione ev di tutti i preparati a base di ferro venga effettuata *"in ambienti ove sia immediatamente disponibile personale qualificato, in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi e siano disponibili apparecchiature di rianimazione"*.

E' inoltre richiesto che i pazienti siano monitorati per la comparsa di eventuali segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione e che i preparati ev di ferro non vengano usati in gravidanza se non assolutamente necessari. In ogni caso l'uso dovrebbe essere limitato al II-III trimestre. A tale fine è stata concordata una nota informativa recepita da tutte le Agenzie regolatorie nazionali rivolta a tutti gli operatori sanitari [Nota Informativa Importante AIFA 2013].

Valutazioni di sicurezza successive alla revisione EMA

Una recente revisione sistematica [Avni T 2015] ha analizzato 103 RCT pubblicati fra il 1965 e il 2013 ed ha confrontato 10.390 pazienti trattati con ferro per via endovenosa con 4.044 paz trattati con ferro orale, 1.329 paz con nessun trattamento, 3.335 con placebo e 155 con ferro im. L'obiettivo della revisione era quello di valutare la sicurezza della somministrazione endovenosa di ferro per qualsiasi indicazione terapeutica. I pazienti sono stati seguiti da 1 a 52 settimane (media 8 settimane) e la dose media di ferro ev somministrata è stata di 1400 mg (intervallo 70-3200 mg).

L'**esito primario** valutato era la frequenza di eventi avversi gravi complessiva e stratificata per indicazione d'uso, sale/complesso di ferro utilizzato, apparato coinvolto e frequenza di reazioni gravi all'infusione per ogni preparato. Fra gli esiti secondari: la mortalità per tutte le cause, le infezioni e le reazioni avverse infusionali di qualsiasi grado.

Risultati

Esiti primari (eventi avversi gravi)

Il **rischio complessivo col ferro ev** non è risultato significativamente diverso rispetto a tutti gli altri gruppi di confronto [RR 1,04, IC 95% 0,93-1,17%]. Anche il confronto con il solo placebo negli RCT è risultato non significativo

Frequenza per indicazione d'uso

Il rischio è risultato significativamente inferiore quando il ferro ev veniva utilizzato nei pazienti con scompenso cardiaco [RR 0,45, IC 95% da 0,29 a 0,7] e aumentato nell'ambito dell'ostetricia-ginecologia [RR 2,00, IC 95% da 1,15 a 3,62].

Frequenza per apparato coinvolto

Gli eventi gastrointestinali, le infezioni, gli eventi cardiovascolari, tromboembolici, respiratori e neurologici classificati come gravi non sono risultati diversi fra l'uso ev e gli altri gruppi di confronto

Frequenza di reazioni gravi all'infusione per tipo di preparato

Complessivamente la frequenza relativa è risultata significativamente maggiore per il gruppo dei preparati ev rispetto agli altri gruppi di confronto [RR 2,47, IC 95% 1,43-4,28]; considerando i singoli preparati solo per il ferro gluconato si è osservata una maggior frequenza di eventi avversi gravi rispetto ai gruppi di confronto.

Nessun caso di morte o anafilassi è stato riportato negli studi.

Esiti secondari

Nel gruppo dei trattati con ferro ev non si è osservato né un maggior rischio di mortalità [RR 1,06, IC 95% 0,81-1,39] né di infezioni [RR 1,17, IC 95% 0,83 - 1,65]. Complessivamente le reazioni infusionali di qualsiasi grado sono risultate significativamente più frequenti (qualunque preparato) rispetto al placebo [RR 2,74, IC 95% 2,13-3,53].

Commenti alle prove di efficacia e considerazioni complessive

Dall'analisi delle prove di efficacia e sicurezza emergono le seguenti considerazioni.

- La maggior efficacia del carbossimaltoso sembra essere legata al fatto che viene somministrato un maggior quantitativo di ferro in un minor numero di sedute rispetto a quanto avviene con il saccarato;
- questo rappresenta un potenziale vantaggio nei pazienti ambulatoriali con anemia sideropenica in quanto l'anemia può essere corretta in un minor numero di sedute;
- al contrario tale vantaggio non sembra essere conservato nei pazienti in dialisi in quanto la posologia massima somministrabile per singola seduta è 200 mg (paragonabile a quella degli altri preparati per uso ev); inoltre i pazienti in dialisi debbono necessariamente recarsi presso i centri anche fino a 3 volte/settimana per sottoporsi al trattamento dialitico e in tale occasione può essere somministrato il ferro ev senza modificare la routine del paziente.

Per quanto riguarda la Nota informativa importante AIFA che richiede che sia presente personale sanitario formato a riconoscere e trattare reazioni anafilattiche/anafilattoidi all'atto della somministrazione e siano disponibili apparecchiature per la rianimazione, sia la CRF sia la Società italiana di Nefrologia hanno chiesto una esatta interpretazione ad AIFA del testo che al momento non si è ancora pronunciata.

Il costo per la correzione dell'anemia risulta essere maggiore per ferro carbossimaltoso e saccarato rispetto al ferro gluconato, tuttavia ai fini di una corretta valutazione del rapporto costo/efficacia occorre tenere in considerazione ulteriori fattori rispetto al costo del solo farmaco (es. costo del materiale di consumo e relativo all'impegno del personale e delle strutture ecc.).

Preparati parenterali a base di ferro - Confronto di posologie e costi

Principio attivo	Farmaco	Posologia in un uomo di 70Kg con Hb=9 g/dL, dose cumulativa: 1.500mg	Costo*
Ferrigluconato sodico	Ferlixit® os iv 62,5mg 5ml	Dose singola max: 125mg al giorno (Totale: 12 sedute)	24 fiale da 62,5mg = 21 €
Carbossimaltoso ferrico	Ferinject® inf 1fl 10ml 50mg/ml Ferinject® inf 5fl 2ml 50mg/ml	Dose singola max 1.000mg al giorno, non più di 1 volta alla settimana (Totale: 2 sedute)	3 fiale da 500mg = 128 €
Ferrisaccarato	Venofer® ev 5f 5ml 20mg/ml	Dose singola max 200mg (2 fl) 3 volte a settimana (Totale: 8 sedute)	15 fiale da 100mg = 198 €

NB: il costo calcolato tiene conto dei costi relativi al solo farmaco, e non di altre componenti quali ad es. il costo del materiale di consumo e relativi al personale che concorrono a determinare il costo finale del trattamento.

*Il costo indicato è stato calcolato sulla base del prezzo di offerta inviata dalla Ditta titolare AIC alle Aziende sanitarie comprensivo d'IVA.

Sintesi delle prove di efficacia

Carbossimaltoso ferrico (FCM) e saccarato ferrico (FS) sono complessi di ferro trivalente per uso ev autorizzati per il trattamento dell'anemia da carenza di ferro quando i preparati orali sono inefficaci o non possono essere usati che, con schemi posologici differenti, si pongono in alternativa al ferro gluconato già inserito in PTR.

Gli studi che hanno confrontato in modo diretto FCM e FS in pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi e in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), hanno evidenziato che FCM induce un aumento dei livelli di emoglobina significativamente maggiore rispetto a FS; tuttavia tale maggiore efficacia sembra legata alla possibilità di somministrare un maggior quantitativo di ferro in un minor numero di sedute rispetto a quanto avviene con il saccarato.

Nei pazienti in dialisi l'unico studio disponibile, non pubblicato in esteso, ha confrontato i due complessi di ferro a posologie analoghe e non ha evidenziato un beneficio simile a quello riscontrato nelle altre categorie di pazienti in termini di numero di somministrazioni necessarie a correggere l'anemia.

Dagli studi analizzati non sono emerse differenze clinicamente rilevanti fra i due preparati rispetto alla sicurezza; mentre il rapporto fra i costi ed i benefici risulta più favorevole per il FCM.

In generale per quanto riguarda la sicurezza della somministrazione ev esiste, per tutti i preparati, un rischio seppur raro di reazioni anafilattiche/anafilattoidi che ha indotto EMA a raccomandare che l'infusione avvenga in ambienti adeguatamente attrezzati e dove sia immediatamente disponibile personale qualificato, in grado di valutare e gestire tali reazioni. Tale raccomandazione è stata recepita da AIFA.

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

La Commissione Regionale del Farmaco, tenuto conto degli elementi descritti in dettaglio nella presente scheda di valutazione, ha deciso di inserire in PTR il carbossimaltoso ferrico al fine di rendere disponibile il farmaco per il trattamento dell'anemia da carenza di ferro quando i preparati orali sono inefficaci o non possono essere usati e come alternativa terapeutica al ferro gluconato, già disponibile in PTR. Le differenze tra i due complessi nello schema posologico possono rappresentare, in condizioni selezionate, una opportunità per superare le problematiche organizzative legate alla applicazione delle raccomandazioni contenute nella nota Informativa Importante di AIFA del 2013 "Raccomandazioni più stringenti sul rischio di gravi reazioni da ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via endovenosa".

Bibliografia di riferimento

- [Assessment report EMA/549569/2013] Assessment report for: Iron containing intravenous (IV) medicinal products EMA/549569/2013.
- [Evstatiev R 2011] Evstatiev R al. FERGICor, a Randomized Controlled Trial on Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011;141:846–53.
- [Ferinject FarmaDati] Ferinject®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: febbraio 2015].
- [MRPAR UK 2007] Ferinject 50 mg Iron/ml Solution for injection/infusion. Public Assessment Report. Mutual recognition Procedure. MRP no: UK/H/0894/01/E01/MR.
- [Nota Informativa Importante AIFA 2013] Nota Informativa Importante concordata con EMA e AIFA. Raccomandazioni più stringenti sul rischio di gravi reazioni da ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via endovenosa. 25 ottobre 2013.
- [Onken JE 2014] Onken JE 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.
- [Onken JE 2014_a] Onken JE, Bregman DB, Harrington RA et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion* 2014;54:306-315.
- [Avni T 2015] Avni T et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90:12–23.
- [Venofer FarmaDati] Venofer®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: febbraio 2015].

Allegato

Tabella 1. Tabella PICOT dello studio registrativo 1VIT9030 REPAIR-IDA trial [Onken JE 2014]

	<i>RCT in aperto di non inferiorità (margine -0,2 g/dl)</i>
P	2.584 pazienti con anemia sideropenica (Hb \leq 11,5 g/dL) e GFR < 60 ml/min/1,73 m ² oppure GFR <90 ml/min/1,73 m ² + danno renale e/o rischio CV medio/alto (Framingham score = 2 o 3). Età media: 67 aa.; 54% caucasici; 64% F; Hb medio 10,31 g/dl; GFR medio 32,38
I	Carbossimaltoso ferrico (n= 1.249) 2 infusioni ev 15 mg/kg (max 750 mg per infusione) Dose media totale somministrata: 1.464 mg
C	Saccarato ferrico (n= 1.244) 200 mg x 5 infusioni ev Dose media totale somministrata: 963 mg
O	Primario: D media Hb tra baseline e valore più alto raggiunto nei 56 gg Principali secondari: % pz con aumento Hb > 1 g/dL entro il giorno 56 Esito composito di sicurezza (mortalità, infarto non fatale, ictus non fatale, angina instabile senza ricovero, scompenso, aritmia, ipertensione, ipotensione)
T	56 giorni

Tabella 2. Principali esiti dello studio registrativo 1VIT9030 REPAIR-IDA trial [Onken JE 2014]

Principali esiti (ITT) (a 56 settimane)	Carbossimaltoso ferrico 2 infusioni ev 15 mg/kg (n=1.249)	Saccarato ferrico 200 mg x 5 infusioni ev (n=1.244)
Benefici		
Variazione media Hb (g/dl) (esito primario di efficacia)	1,13	0,92
Differenza [IC 95%]	0,21 [0,13-0,28]*	
pazienti con HB ³ 1 g/dl (%) (esito secondario di efficacia)	48,6	41,0
Differenza % [IC 95%]	7,6 [3,6-11,5]*	
* dato statisticamente significativo		

Tabella 3. Tabella PICOT dello studio FERGIcor [Evstatiev R 2011]

	<i>RCT in aperto di non inferiorità (margine - 7%)</i>
P	485 pazienti europei con anemia sideropenica (Hb 7-13 g/dL per gli uomini o 7-12 per le donne; ferritina < 100 µg/L) e morbo di Crohn o colite ulcerosa Età media: 39 aa.; 58% F; 33% pz con Crohn; Hb 10,2 g/dl
I	Carbossimaltoso ferrico (n= 244) 1 infusione 1.000 mg (500 mg se peso < 67 kg), da ripetersi il giorno 8 e 15 se necessario. Dose media tot. somministrata: 1.377 mg; 2,1 infusioni in media
C	Saccarato ferrico (n= 249) dose calcolata in base a formula Ganzoni: fino a 200 mg, fino a 2 volte a settimana, fino a 11 infusioni. Dose media tot. somministrata: 1.160 mg; 5,8 infusioni in media
O	Primario: n. pz con aumento > 2 g/dL Principali secondari: % pz con normalizzazione Hb (maschi Hb > 13 g/dL – femmine > 12 g/dL); % pz con aumento Hb > 2 g/dl o normalizzazione dei valori
T	12 settimane

Tabella 4. Principali esiti dello studio FERGIcor [Evstatiev R 2011]

Principali esiti (ITT) (a 12 settimane)	Carbossimaltoso ferrico (n= 244)	Saccarato ferrico (n= 249)
Benefici		
pazienti con HB ³ 2 g/dl (%) (esito primario di efficacia)	65,8	53,6
Differenza [IC 95%]	12,15 [3,07-20,97]*	
pazienti con HB ³ 2 g/dl o normalizzazione dell'Hb (%) (esito secondario di efficacia)	83,8	75,9
Differenza [IC 95%]	7,86 [0,43-15,25]*	
pazienti con normalizzazione dell'Hb (%) (esito secondario di efficacia)	72,8	61,8
OR [IC 95%]	1,65 [1,10– 2,46]*	
* dato statisticamente significativo		

Tabella 5. Tabella PICOT dello studio registrativo VIT-IV-CL-015 (non pubblicato)

	<i>RCT in aperto</i>
P	240 pazienti emodializzati con anemia secondaria a insufficienza renale cronica (Hb \leq 11,5 g/dL); TfS (transferrin saturation) < 20%; ferritina serica < 200 μ g/L Età media: 53 anni
I	Carbossimaltoso ferrico (n= 118) 200 mg x 2-3 volte a settimana
C	Saccarato ferrico (n= 116) 200 mg x 2-3 volte a settimana
O	Primario: % pz con aumento Hb \geq 1 g/dL Fra i secondari: D media Hb tra baseline e valore più alto raggiunto
T	4 settimane

Tabella 6. Principali esiti dello studio registrativo VIT-IV-CL-015 (non pubblicato)

Principali esiti (ITT) (a 4 settimane)	Carbossimaltoso ferrico (n=118)	Saccarato ferrico (n=116)
Benefici		
pazienti con HB \geq 1 g/dl (%) (esito primario di efficacia)	44,1	35,3
Variazione media Hb (g/dl)	+0,9	+0,6
Il dossier registrativo non riporta un valutazione statistica dei risultati.		