

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 22 novembre 2017
par

PORTEILS Céline

né(e) le 13 juillet 1990, à Chalons sur Marne

**Evaluation médico-économique entre le fer sucrose
princeps et le fer sucrose similaire chez des patients
hémodialysés chroniques au CHU de Toulouse**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur SAINT-MARCOUX Franck
M^{me} le Docteur LABADENS Isabelle
M^{me} le Docteur JUILLARD-CONDAT Blandine
M. le Docteur PAGES Arnaud
M. le Docteur PARMIER Matthieu

Président
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité



**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 22 novembre 2017
par

PORTEILS Céline

né(e) le 13 juillet 1990 à Chalons sur Marne

**Evaluation médico-économique entre le fer sucrose
princeps et le fer sucrose similaire chez des patients
hémodialysés chroniques au CHU de Toulouse**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur SAINT-MARCOUX Franck
M^{me} le Docteur LABADENS Isabelle
M^{me} le Docteur JUILLARD-CONDAT Blandine
M. le Docteur PAGES Arnaud
M. le Docteur PARMIER Matthieu

Président
Juge
Juge
Membre invité
Membre invité



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE



CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
--------------------	--



LAVERDET Betty

(1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PHAM Thanh Nhat

(1.09.2016 au 31.08.2017)
CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



A mes grands-parents



Etre heureux, c'est apprendre à choisir.
Sénèque



Remerciements





Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Table des figures	14
Table des tableaux	15
Abréviations	16
Introduction.....	18
I. La maladie rénale et l'insuffisance rénale chroniques.....	20
I.1. Définition et classification	20
I.2. Epidémiologie	22
I.3. Etiologies	23
I.4. Conséquences et répercussions de l'IRC.....	23
I.5. Traitement de l'IRCT.....	24
II. L'anémie chez l'insuffisant rénal	25
II.1. Définition	25
II.2. Physiopathologie	25
II.3. Symptomatologie	26
II.4. Traitement.....	27
II.4.1. Traitement par les ASE	27
II.4.1.1 Les recommandations	27
II.4.1.2 Les différents ASE	28
II.4.2. Traitement par le fer.....	30
II.4.2.1 Les recommandations	30
II.4.2.2 Le métabolisme du fer	31
II.4.2.3 Les différents fers intraveineux (IV).....	33
II.4.2.4 Les fers saccharose ou fers sucrose	34
III. La pharmaco-économie.....	37
III.1. Contexte et définition	37
III.1.1. Les différentes études pharmaco-économiques	37
III.1.2. Analyse de minimisation des coûts	38
III.1.3. Analyse coût-efficacité	38
III.1.4. Analyse coût-utilité	38
III.1.5. Analyse coût-bénéfice.....	38
III.2. Les éléments essentiels de la méthodologie	39
III.2.1. Point de vue	39
III.2.2. Population étudiée	40
III.2.3. Choix du comparateur.....	40
III.2.4. Horizon temporel.....	40
III.2.5. Evaluation des coûts de production	40
III.2.6. Actualisation des coûts et des conséquences	41
III.2.7. Modélisation	41
III.2.8. Présentation des résultats.....	41
III.2.8.1 Ratio différentiel coût-résultat (RDCR)	41
III.2.8.2 Interprétation du RDCR	42
III.2.8.3 Seuils d'interprétation des RDCR	42
III.2.8.4 Analyse de sensibilité	43



IV. Application au CHU de Toulouse : étude de minimisation des coûts sur l'usage du fer sucrose princeps (IS) versus fer sucrose similaire (ISS) en hémodialyse	46
IV.1. Introduction	46
IV.2. Matériel et méthodes	46
IV.3. Résultats	49
IV.4. Discussion	53
IV.5. Conclusion de l'étude	55
Conclusion	56
Références bibliographiques	58
Annexes	64
Serment de Galien	68



Table des figures

Figure 1 : Prévalence de l'IRT traitée par dialyse au 31/12/2015 par âge et par sexe en France (par million d'habitants)	22
Figure 2 : Incidence de l'IRCT par âge et par sexe en France (par million d'habitants)	23
Figure 3 : Facteurs contribuant à la carence martiale des patients dialysés.....	26
Figure 4 : Les trois compartiments principaux du fer dans l'organisme	31
Figure 5 : Le cycle du fer	32
Figure 6 : Représentation schématique des résultats d'une analyse coût-efficacité.....	42
Figure 7 : Représentation graphique d'une analyse de sensibilité déterministe univariée sous forme de diagramme en tornade	43
Figure 8 : Représentation graphique d'une analyse de sensibilité probabiliste sous forme de nuage de point.....	44
Figure 9 : Représentation de l'incertitude par une courbe d'acceptabilité.....	45
Figure 10 : Design de l'étude	46
Figure 11 : Flowchart des patients inclus	49
Figure 12 : Représentation graphique des coûts totaux.....	51
Figure 13 : Représentation de l'analyse de sensibilité univariée sous forme d'un diagramme en tornade	52
Figure 14 : Répartition des probabilités de différences de coûts par patient entre P1 et P2 (Monte Carlo simulation après 10,000 itérations).....	52



Table des tableaux

Tableau 1 : Classification HAS des stades d'évolution de la MRC	20
Tableau 2 : Catégories de DFG définies par KDIGO	21
Tableau 3 : Catégories d'albuminurie définies par KDIGO	21
Tableau 4 : Pronostic de la MRC à partir des catégories du DFG et de l'albuminurie	21
Tableau 5 : Conséquences biologiques et cliniques de l'IRC	24
Tableau 6 : Posologie des ASE en phase de correction du traitement d'une anémie symptomatique due à l'IRC	28
Tableau 7 : Posologie des ASE en phase d'entretien du traitement d'une anémie symptomatique due à l'IRC	29
Tableau 8 : Valeurs cibles de l'hémoglobine et des marqueurs biologiques du stock martial recommandées par les référentiels internationaux chez le dialysé adulte.	30
Tableau 9 : Les différents ISS disponibles en France	35
Tableau 10 : Les différents types d'analyse pharmaco-économique	39
Tableau 11 : Paramètres utilisés dans l'analyse de sensibilité déterministe	48
Tableau 12. Comparaison des caractéristiques démographique et clinique des patients de l'étude VS celle de la population française d'hémodialysé chronique	49
Tableau 13 : Résultats des critères de stabilité, de jugement et de coûts	50

Abréviations

ASE	Agent stimulant l'érythropoïèse
CDMP	Coût différentiel moyen par patient
CRP	Protéine C réactive
CST	Coefficient de saturation de la transferrine
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EPO	Erythropoïétine
ERBP	<i>European Renal Best Practice</i>
FCM	Ferrique carboxymaltose
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HT	Hors taxes
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
IS	<i>Iron sucrose</i>
ISS	<i>Iron sucrose similar</i>
IV	Intraveineux
KDIGO	<i>Kidney disease: Improving Global Outcomes</i>
LFSS	Loi de financement de la Sécurité Sociale
MRC	Maladie rénale chronique
NICE	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>
NKF, KDOQI	<i>National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
ONDAM	Objectif national de dépenses d'assurance maladie
QALY	<i>Quality adjusted life-year</i>
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
REIN	Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

RsTf	Récepteur soluble de la transferrine
SMC	<i>Standard medical care</i>
SRE	Système réticulo-endothélial
Tf	Transferrine
TTC	Toutes taxes comprises

Introduction

Parmi les complications rencontrées chez le patient insuffisant rénal chronique, l'anémie est l'une des plus fréquentes. Cette complication est principalement due à un déficit de production d'érythropoïétine endogène et à une carence martiale. L'anémie est responsable d'un certain nombre de symptômes dont la fatigue chronique. Elle altère la qualité de vie et contribue au risque cardiovasculaire des patients insuffisants rénaux chroniques.

Depuis une trentaine d'années, les agents stimulant l'érythropoïèse ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge de l'anémie et de ses symptômes. Ils ont également permis de réduire le nombre de transfusions chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Cependant, la présence d'une carence martiale non corrigée expose à une inefficacité du traitement par les agents stimulant l'érythropoïèse. La supplémentation en fer est donc essentielle dans la prise en charge de l'anémie du patient insuffisant rénal chronique. L'apport de fer par voie orale est fréquemment associé à des effets indésirables gastro-intestinaux, limitant l'absorption de l'oligo-élément dans l'organisme, l'observance du traitement et donc son efficacité chez les patients hémodialysés chroniques. De ce fait, l'utilisation du fer par voie injectable est recommandée chez les patients dialysés.

Les médicaments « fer injectable » sont constitués d'un enchainement de polynucléaires d'hydroxyde ferrique associés à un polymère glucidique (p. ex. sucrose). En raison de cette structure, les agences européennes et américaines définissent ces médicaments comme des molécules complexes. Par ailleurs, concernant les fers sucrose injectables (ou fers saccharose), on distingue le fer sucrose princeps des similaires du fer sucrose. Ces molécules sont qualifiées de similaires car elles ne sont ni soumises à la juridiction des génériques du fait de leur structure dit complexe, ni à celle des biosimilaires du fait d'une origine non biologique. Des études se sont intéressées à comparer le profil d'efficacité et de tolérance du fer sucrose princeps et de ses similaires. Une absence d'équivalence thérapeutique a été mise en évidence dans plusieurs études menées chez le rat. Chez les patients hémodialysés, les deux études publiées dans la littérature sur le sujet concluent d'un point de vue clinique et économique à la non équivalence entre le fer sucrose princeps et le similaire. Cependant, une des deux études a été financée par le laboratoire du fer sucrose princeps et aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée pour tester la robustesse des résultats.

Dans notre établissement, le fer sucrose princeps a été utilisé pour le traitement de l'anémie des patients hémodialysés chroniques pendant presque 10 ans. En 2015, pour des raisons économiques l'hôpital met en concurrence les fers sucrose et choisit le fer sucrose similaire en remplacement du princeps.

Dans ce contexte, les cliniciens et pharmaciens du CHU de Toulouse ont voulu réaliser une étude comparative impartiale et comportant une analyse de sensibilité afin d'évaluer l'impact clinique et économique du changement de fer sucrose sur la cohorte des patients hémodialysés.

Ce travail décrira tout d'abord les principales notions relatives à la maladie et l'insuffisance rénale chronique, l'anémie qui lui est associée et sa prise en charge thérapeutique. Nous

développerons par la suite l'intérêt et les principes généraux de la pharmacoeconomie. Puis, nous terminerons par la présentation d'une application pharmaco-économique au CHU de Toulouse au travers d'une étude de minimisation des coûts sur l'usage du fer sucrose princeps versus fer sucrose similaire en hémodialyse.



I. La maladie rénale et l'insuffisance rénale chroniques

I.1. Définition et classification

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la maladie rénale chronique (MRC) se définit indépendamment de sa cause par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé au-dessous de 60 ml/min/1,73 m²(1).

Le développement d'une insuffisance rénale chronique (IRC) est la complication majeure de la MRC. L'IRC est la résultante de la perte progressive des fonctions des reins qui se traduit par un ensemble d'altérations cliniques et biologiques. Les altérations biologiques apparaissent précocement et se majorent peu à peu avec la réduction de la masse néphrotique active, tandis que les manifestations cliniques sont plus tardives et ne se révèlent qu'à un stade avancé. L'IRC est objectivée par l'estimation du DFG, reflet de la valeur fonctionnelle globale des reins(2).

En 2012, la HAS publie la classification des stades d'évolution de la MRC dans son guide du parcours de soins - MRC de l'adulte. Les cinq stades de la MRC sont définis à partir du DFG estimé et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale (Tableau 1). Le stade 3 d'IRC modérée intègre deux niveaux de sévérité, le stade 3A (DFG entre 45 et 59 mL/min/1.73m²) et le stade 3B (DFG entre 30 et 44 mL/min/1.73m²)(1).

Tableau 1 : Classification HAS des stades d'évolution de la MRC

Stade	DFG (mL/min/1.73m ²)	Définition
1	≥ 90	MRC* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	MRC avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	IRC modérée
4	Entre 15 et 29	IRC sévère
5	< 15	IRC terminale

*avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

Selon les dernières recommandations de 2012 du *Kidney disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), la classification de la MRC prend en compte le DFG mais aussi le diagnostic de la maladie rénale sous-jacente et l'albuminurie, considérée comme marqueur de progression de la MRC (Tableau 2 et Tableau 3). La classification KDIGO introduit la notion supplémentaire de risque pour prédire l'apparition de la MRC (Tableau 4)(3).



Tableau 2 : Catégories de DFG définies par KDIGO

Catégories de DFG	DFG (mL/min/1.73m ²)	Définition
G1	≥ 90	Normal ou augmenté
G2	60-89	Légèrement diminué
G3a	45-59	Légèrement ou modérément diminué
G3b	30-44	Modérément ou sévèrement diminué
G4	15-29	Sévèrement diminué
G5	< 15	Insuffisance rénale

Tableau 3 : Catégories d'albuminurie définies par KDIGO

Catégories	Taux d'élimination d'albumine (mg/24h)	Ratio albuminurie/créatininurie (mg/mmol et mg/g)	Définition
A1	<30	<3 et <30	Normal ou légèrement augmenté
A2	30-300	3-30 et 3-300	Modérément augmenté
A3	>300	>30 et >300	Sévèrement augmenté

Tableau 4 : Pronostic de la MRC à partir des catégories du DFG et de l'albuminurie

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

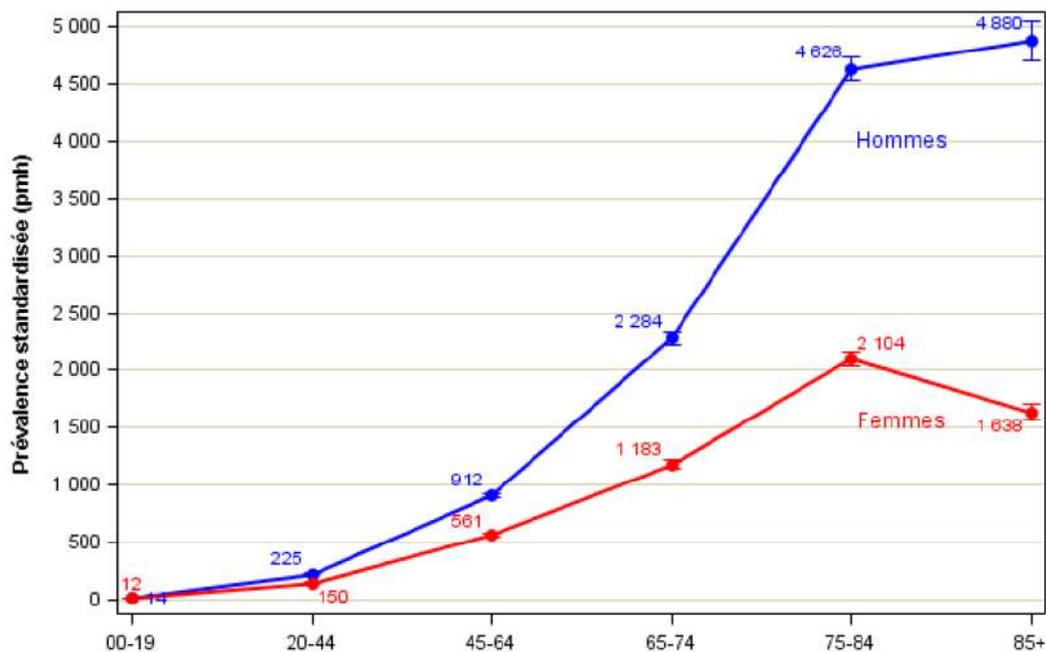
Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

I.2. Epidémiologie

L'incidence et la prévalence de l'IRC terminale (IRCT) accroissent dans le monde au fur et à mesure des années(4). En France, le réseau REIN (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie), mis en place en 2002, enregistre de façon exhaustive et continue l'ensemble des patients traités par dialyse ou greffe rénale, à l'exclusion des cas d'insuffisance rénale aigue.

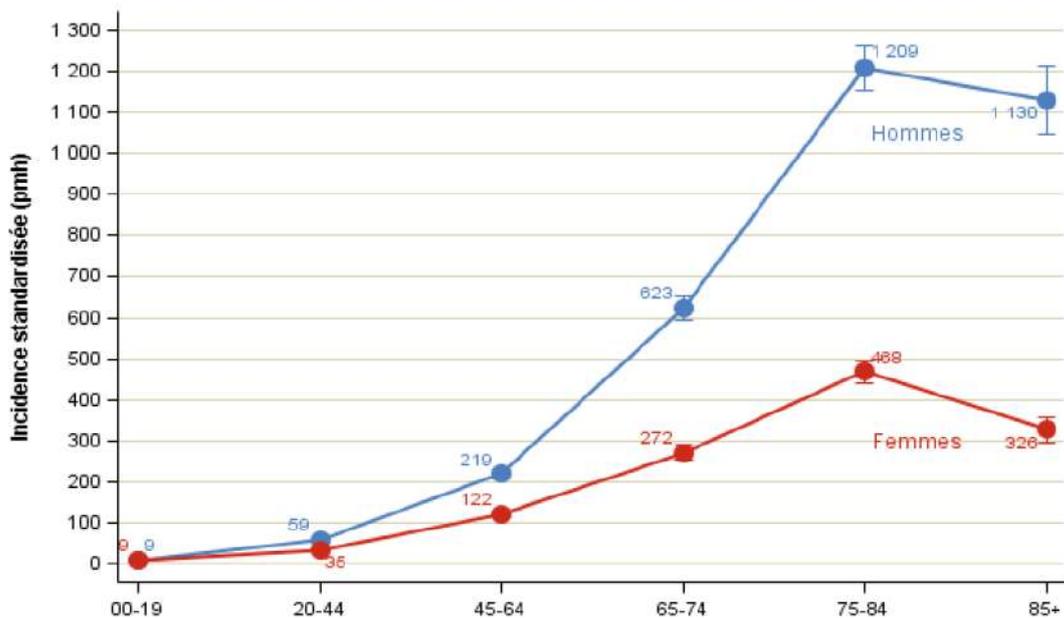
Selon son dernier rapport en 2015, le réseau REIN dénombre 82 295 patients sous traitement de suppléance soit un taux de prévalence de 1 232 par millions d'habitants. La prévalence d'IRCT est 1,7 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Figure 1). L'âge médian des patients prévalents est de 64,4 ans. Ce taux varie de façon significative selon la région de résidence et selon la maladie rénale initiale(5).

Figure 1 : Prévalence de l'IRT traitée par dialyse au 31/12/2015 par âge et par sexe en France (par million d'habitants)



En termes d'incidence, en 2015, 11 093 nouveaux patients ont débuté un premier traitement de suppléance (dialyse ou greffe préemptive), ce qui correspond à une incidence globale de 166 par million d'habitants. Le taux d'incidence d'IRCT est plus élevé chez les hommes (+87%). L'âge médian des patients à l'initiation du traitement est de 70,5 ans pour l'ensemble des régions. L'incidence globale augmente fortement avec l'âge jusqu'à 75 ans. Au-delà de 75 ans, le taux d'incidence est près de 3 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes (Figure 2). Sur les 22 régions françaises et les 4 départements d'Outre-mer analysés par le réseau REIN, des différences d'incidence sont mises en évidence notamment chez les plus de 85 ans, ces variations pourraient être le reflet des différences de pratiques dans le traitement de l'IRCT aux âges les plus avancés de la vie(5).

Figure 2 : Incidence de l'IRCT par âge et par sexe en France (par million d'habitants)



I.3. Etiologies

Les maladies conduisant à l'IRC sont très variées et influencent le rythme de progression de l'IRC vers l'IRCT(2).

En 2015, les néphropathies hypertensives et vasculaires (26%) et la néphropathie diabétique (22%) représentent près de la moitié des cas de la maladie rénale initiale(5). L'augmentation du taux d'incidence de l'IRCT liée au diabète de type 2 est importante. En effet, l'augmentation de l'incidence du diabète dans la population, l'association fréquente du diabète avec l'obésité et l'amélioration de la survie cardiovasculaire sont autant de facteurs potentiels explicatifs(5).

Dans 16% des cas, l'origine de la maladie rénale initiale est inconnue. Parmi les 12% de glomérulonéphrites primitives, la néphropathie à dépôts mésangiaux d'Ig A (maladie auto-immune aussi nommée maladie de Berger) est la plus fréquente. Pour les maladies héréditaires, la polykystose rénale représente à elle seule 5,3% des étiologies initiales(5).

I.4. Conséquences et répercussions de l'IRC

Les reins normaux remplissent une triple fonction : l'excrétion des substances de déchet, la régulation du bilan hydro-électrolytique et une fonction endocrine. Ces fonctions sont assurées par les unités fonctionnelles du rein, les néphrons. Chaque rein en possède environ un million. L'IRC résulte de la réduction progressive du nombre de néphrons sains fonctionnels. Lorsque cette réduction atteint 50% du nombre total initial de néphrons, des altérations biochimiques multiples apparaissent puis des troubles cliniques. Les conséquences biochimiques et cliniques vont être majorées au fur et à mesure de la destruction des néphrons(2).

Les principales conséquences de l'IRCT sont :

- Une rupture de l'équilibre hydro-électrique engendrant une surcharge hydrique, une hypertension, une acidose métabolique et une hyperkaliémie ;
- Un déficit d'excrétion des déchets azotés à l'origine d'un état micro-inflammatoire chronique qui contribue au développement d'une fibrose tubulo-interstitielle et d'athérosclérose ;
- Une altération des fonctions endocrines touchant la production de calcitriol, d'érythropoïétine (EPO) et de rénine(2).

Le Tableau 5 résume les principales conséquences biologiques et cliniques de l'IRC(2).

Tableau 5 : Conséquences biologiques et cliniques de l'IRC

Conséquences biologiques	Conséquences cliniques
- Rétention azotée <ul style="list-style-type: none"> ○ urée, créatinine, acide urique ○ toxines urémiques 	- Hypertension artérielle
- Déficit en EPO	- Athérosclérose accélérée
- Troubles phosphocalciques : <ul style="list-style-type: none"> ○ hypocalcémie, hyperphosphorémie ○ hyperparathyroïdie secondaire 	- Myocardiopathie, hypertrophie ventriculaire gauche
- Troubles hydro-électrolytiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ rétention hydrosodée ○ hyperkaliémie ○ acidose métabolique 	- Artériosclérose
- Dyslipidémie	- Anémie
- Hyperfibrinémie	- Ostéodystrophie rénale
- Hyperhomocystéinémie	- Calcifications artérielles et vasculaires
- Etat micro-inflammatoire chronique	- Amylose à β 2-microglobuline
	- Malnutrition
	- Troubles endocriniens
	- Altération de la qualité de vie

I.5. Traitement de l'IRCT

Les fonctions d'élimination des déchets, du maintien de l'équilibre hydro-électrique et de l'élimination des liquides, assurées par le rein, sont vitales. Lorsque le patient atteint le stade terminal de la MRC, la fonction rénale doit être suppléée.

Les différentes modalités de suppléance sont :

- l'hémodialyse : en centre, en unité de dialyse médicalisée, en unité d'autodialyse, à domicile ;
- la dialyse péritonéale : dialyse péritonéale automatisée et dialyse péritonéale continue ambulatoire, assistée ou non assistée par une infirmière sur le lieu de vie ;
- la transplantation rénale (greffe) à partir de donneur décédé ou vivant(6).

Ces différents traitements ont révolutionné la prise en charge de l'IRCT depuis les années 1960(7). Les traitements de première intention reposent le plus souvent sur les deux techniques principales d'épuration extra-rénale : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.



II. L'anémie chez l'insuffisant rénal

II.1. Définition

L'anémie se définit classiquement selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé de 1968 par une hémoglobinémie inférieure à 12 g/dL chez la femme et de 13 g/dL chez l'homme(8). Toutefois, cette définition a été remise en question au cours des années par différentes publications. En effet, les recommandations européennes de l'*European Renal Best Practice* (ERBP) ont proposé en 2004 de poser le diagnostic de l'anémie pour une hémoglobinémie inférieure à 11,5 g/dL chez la femme, à 13,5 g/dL chez l'homme de moins de 70 ans et à 12 g/dL chez l'homme de plus de 70 ans(9). Puis en 2006, le groupe de travail américain *National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) a proposé de ne pas tenir compte de l'âge chez l'homme et de poser le diagnostic d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine (Hb) était inférieur à 13.5 g/dL chez l'homme et à 12 g/dL chez la femme(10). Enfin en 2009, l'ERBP a proposé la même définition(11). Dans les dernières recommandations KDIGO-2012, l'anémie est diagnostiquée à partir d'un taux d'Hb inférieur à 13 g/dL chez l'homme et inférieur à 12 g/dL chez la femme(12).

II.2. Physiopathologie

L'anémie est fréquente chez le patient IRC avec, en France, un taux de prévalence d'environ 47%(5). Elle peut s'observer à partir d'un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²(13) et ses causes sont multifactorielles.

Les principales étiologies sont :

- une carence martiale ;
- un déficit de production d'EPO endogène secondaire à la destruction du parenchyme rénal ;
- et une durée de vie raccourcie des érythrocytes causée par le stress oxydatif et l'accumulation des toxines urémiques(14).

Concernant la carence martiale, on distingue :

- la carence martiale absolue due à la diminution des stocks de fer et à l'absence de fer coloré dans la moelle ;
- la carence martiale fonctionnelle caractérisée par des stocks en fer normaux, mais un défaut de mobilisation du fer pour l'érythropoïèse(13).

Chez les patients IRC, la carence martiale est fréquente(15) et généralement de type mixte comme présenté dans la Figure 3(2). L'existence d'un état inflammatoire chronique chez ces patients provoque une augmentation de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6), de la protéine C réactive (CRP) et de l'hepcidine. L'hepcidine est une hormone peptidique sécrétée par le foie. Elle intervient dans le métabolisme du fer à deux niveaux : elle inhibe son absorption intestinale et sa libération intra-macrophagique et intra-hépatocyttaire(16)(17). A ce mécanisme s'ajoute, chez le patient IRC, un certain nombre de facteurs contribuant à l'installation d'une carence martiale tels que les déficits nutritionnels et vitaminiques, une diminution des apports alimentaires et la perte sanguine chronique lors

Si l'anémie est sévère, elle peut avoir des conséquences :

- cardiaques (décompensation ou aggravation d'une pathologie cardiaque préexistante, telle que l'angor ou l'insuffisance cardiaque) ;
- pulmonaires (p. ex. décompensation ou aggravation d'une insuffisance respiratoire d'une BPCO)(21).

Les patients souffrant d'IRC présentent un risque élevé de pathologie cardiovasculaire par rapport à la population générale(22). En effet, en plus des facteurs de risque habituels dans la population générale (p. ex. dyslipidémies, diabète, stress, tabac) s'ajoutent d'autres facteurs propres à l'état urémique et au traitement dialytique (p. ex. anémie, hypervolémie, résistance à l'insuline)(23).

L'anémie est un facteur de risque cardiovasculaire par elle-même car elle engendre une vasodilatation et une augmentation du débit cardiaque(24).

Elle participe ainsi un état circulatoire hyperdynamique qui contribue à :

- l'hypertrophie ventriculaire gauche avec un index de la masse ventriculaire gauche augmentant avec la sévérité de l'anémie chez les patients hémodialysés(25) ;
- l'insuffisance cardiaque surtout dans ses formes sévères(26). Anand et coll. ont mis en évidence que le taux d'Hb évolue de manière inversement proportionnelle au degré de sévérité de l'insuffisance cardiaque(27) ;
- et l'artériosclérose(23) exposant les patients à un risque supplémentaire d'accident vasculaire cérébral.

L'anémie devient alors un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire. Pour ces raisons, elle doit être dépistée le plus rapidement possible afin d'être traitée précocement au cours de l'IRC(28)(29).

II.4. Traitement

Le traitement de l'anémie de l'IRC repose essentiellement sur la supplémentation en fer et sur l'administration d'ASE.

II.4.1. Traitement par les ASE

II.4.1.1 Les recommandations

Pour les patients dialysés, les recommandations de KDIGO-2012 suggèrent de débuter un ASE lorsque l'Hb est située entre 9 et 10 g/dL et de ne pas dépasser en général un taux d'Hb égal à 11,5 g/dL. La dose d'ASE initiale doit être déterminée en fonction du taux de l'Hb, du poids du patient et des circonstances cliniques. Les ajustements de dose doivent également se faire en fonction du taux de l'Hb, de sa vitesse de variation, de la dose d'ASE en cours et des circonstances cliniques. La fréquence d'administration de l'ASE varie selon le stade de l'IRC, le protocole thérapeutique en vigueur, la réponse au traitement envisagée, la tolérance, la préférence du patient et le type d'ASE(12).

Dans sa fiche de bon usage publiée en juin 2013, l'HAS recommande de prescrire un ASE devant une anémie chez un patient atteint d'IRC, sous ces trois conditions :

- le taux d'Hb est inférieur ou égal à 10 g/dL ;
- cette anémie est responsable de symptômes gênants ;
- elle est exclusivement secondaire à l'IRC.

De plus, l'Hb ne doit pas dépasser 12 g/dL sous traitement. La correction du taux d'Hb doit permettre d'éviter des transfusions sanguines, de limiter les complications cardio-vasculaires de l'anémie, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. Le taux cible de l'Hb à atteindre est compris entre 10 et 12 g/dL. Il faut éviter d'augmenter l'hémoglobinémie au-dessus de 12 g/dL. En effet, une hémoglobinémie supérieure 13 g/dL sous ASE est associée à des risques accrus d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose de la fistule artério-veineuse d'hémodialyse, sans apporter de bénéfice symptomatique supplémentaire(30).

II.4.1.2 Les différents ASE

Le traitement par ASE est divisé en deux phases : une phase correctrice et une phase d'entretien.

- En phase correctrice, il faut augmenter l'hémoglobinémie de 1 à 2 g/dL par mois jusqu'à atteindre 10 à 12 g/dL. Il faut éviter d'augmenter le taux d'Hb de plus de 2 g/dL sur une période de 4 semaines.
- En phase d'entretien, le taux d'Hb doit être mesuré toutes les semaines au début, puis tous les mois.

Les posologies des différentes ASE disponibles sur le marché français sont présentées dans le Tableau 6 pour la phase de correction et dans le Tableau 7 pour la phase d'entretien(30).

Tableau 6 : Posologie des ASE en phase de correction du traitement d'une anémie symptomatique due à l'IRC

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)		Chez l'adulte	Chez l'enfant
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)	3 x 50 UI/kg/sem. pour la pré dialyse et l'hémodialyse 2 x 50 UI/kg/sem. pour la dialyse péritonéale Adaptation mensuelle par paliers de 25 UI/kg/injection	Comme chez l'adulte
	BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie I.V. uniquement)		
	RETACRIT (époétine zéta) biosimilaire d'EPREX		
	NEORECORMON (époétine bêta)	3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC	Comme chez l'adulte
	EPORATIO (époétine théta)	Adaptation mensuelle par paliers de 25 %, sans dépasser 720 UI/kg/sem. (NEORECORMON) ou 700 UI/kg/sem. (EPORATIO)	Non indiqué
ASE à demi-vie longue	ARANESP (darbepoetine alfa)	1 x 0,45 µg/kg/sem. (1 x 0,75 µg/kg/2 sem. en pré dialyse) Adaptation mensuelle par paliers de 25 %	Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte
	MIRCERA (époétine bêta -MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	Non dialysé : 1 x 0,6 µg/kg/2 sem. ou 1 x 1,2 µg/kg/mois Dialysé : 1 x 1,2 µg/kg/mois Adaptation mensuelle par paliers de 25 %	Non indiqué

Tableau 7 : Posologie des ASE en phase d'entretien du traitement d'une anémie symptomatique due à l'IRC

Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)	Chez l'adulte			Chez l'enfant	
	Pré dialyse	Dialyse péritonéale	Hémodialyse		
ASE à demi-vie courte	EPREX (époétine alfa)	Jusqu'à 450 UI/kg/sem. en 3 injections par semaine	50 à 100 UI/kg/sem. en 2 injections égales par semaine	75 à 300 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine	90 à 450 UI/kg/sem. en 1 à 3 injections par semaine en fonction du poids
	BINOCRIT (époétine alfa) biosimilaire d'EPREX (voie I.V. uniquement)				
	RETACRIT (époétine zêta) biosimilaire d'EPREX				
	NEORECORMON (époétine bêta)	3 x 40 UI/kg/sem. en IV ou 3 x 20 UI/kg/sem. en SC Adaptation mensuelle par paliers de 20 UI/kg/injection sans dépasser 720 UI/kg/sem.			Comme chez l'adulte
	EPORATIO (époétine thêta)	1 à 3 injections/sem. à la dose requise (adaptation par paliers de 25% si besoin) sans dépasser 700 UI/kg/sem.			Non indiqué
ASE à demi-vie longue	ARANESP (darbépoétine alfa)	1 injection/sem. ou toutes les 2 semaines (ou par mois en pré dialyse) à la dose requise			Avant 1 an : non indiqué ≥ 11 ans : comme chez l'adulte
	MIRCERA (époétine bêta-MPG [méthoxy-polyéthylène glycol])	1 injection mensuelle à la dose requise			Non indiqué

En raison des variations intra-individuelles, on peut observer ponctuellement une concentration d'Hb passant au-dessous ou au-dessus du taux recherché. Cette variabilité sera contrôlée en ajustant la posologie de façon à éviter un taux d'Hb supérieur à 12 g/dL. Une résistance à l'EPO peut être soupçonnée si le taux cible d'Hb n'est pas atteint malgré une dose supérieure à 300 UI/kg par semaine d'époétine ou supérieure à 1,5 µg/kg par semaine de darbépoétine, ou si de telles doses sont nécessaires de façon continue pour maintenir une Hb cible(30).

Dans ce cas, il convient de :

- vérifier l'observance thérapeutique et la réalité de l'administration, que le patient soit en pré dialyse, en dialyse péritonéale ou en hémodialyse ;
- rechercher les causes de réponse incomplète aux ASE : maladie infectieuse ou inflammatoire; carence en fer, en folates, en vitamine B12 ou plus rarement en vitamine B6; hyperparathyroïdie ; intoxication aluminique(30).

En cas de carence martiale non corrigée, le traitement par ASE sera inefficace. Il est en effet nécessaire d'avoir un stock de fer adéquat pour obtenir une réponse optimale aux ASE(31). Les réserves en fer devront être évaluées systématiquement avant et pendant le traitement par ASE, principalement par dosage de la ferritine, mais aussi du fer sérique et de la transferrine, car la ferritine peut être faussement normale ou élevée chez l'IRC(30).

II.4.2. Traitement par le fer

II.4.2.1 Les recommandations

La première recommandation faite par KDIGO en 2012 est, avant toute mise en route d'un traitement par ASE, de corriger toutes les causes d'anémie (notamment la carence martiale et les états inflammatoires). Pour les patients adultes atteints d'IRC sous ASE, l'utilisation du fer intraveineux (IV) est recommandée dès lors qu'ils présentent les caractéristiques suivantes :

- une augmentation du taux d'Hb ou une diminution de la posologie d'ASE est souhaitée ;
- un coefficient de saturation de la transferrine (CST) inférieur à 30% ;
- une ferritinémie inférieure à 500 ng/mL ;
- et lorsqu'un traitement par fer oral s'est avéré insuffisant ou mal toléré(12).

La supplémentation martiale peut être orale chez les patients en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale ou IV chez les patients en hémodialyse. Le choix du mode d'administration est fonction de la sévérité du déficit, des possibilités d'accès vasculaire, de la réponse ou non à un traitement martial préalable per os, de l'observance, de la tolérance et du coût du traitement. Chez les patients hémodialysés, la voie orale n'est pas ou peu efficace car l'absorption digestive est freinée par l'augmentation de la synthèse d'hepcidine(16). De plus, une méta-analyse réalisée en 2008 comparant le fer oral versus le fer IV chez les malades atteints d'IRCT met en évidence une meilleure correction du taux d'Hb et une diminution des doses d'ASE chez les patients sous fer IV(32).

D'autre part, bien que les différentes sociétés savantes (KDIGO, KDOQI, *National Institute of Clinical Excellence*-NICE, ERBP) s'accordent sur le fait qu'une supplémentation en fer adéquate est essentielle chez le patient IRC, les cibles des marqueurs biologiques du fer dont la ferritinémie ont évolué et sont discutées. En effet, les recommandations KDOQI-2006 et ERBP-2009 fixent une ferritinémie cible dans une fourchette de valeurs allant de 200 à 500 ng/ml. Tandis que les dernières recommandations KDIGO-2012 et ERBP-2013 n'ont retenu que des bornes supérieures (respectivement 500 ng/ml et 300ng/ml)(Tableau 8)(19).

Tableau 8 : Valeurs cibles de l'hémoglobine et des marqueurs biologiques du stock martial recommandées par les référentiels internationaux chez le dialysé adulte.

Référentiels	Hémoglobine (avant branchement) (g/dL)	Ferritine (ng/mL)	TSAT (%)	Voie d'administration du fer	Traitement d'induction par fer IV (dose totale)	Traitement d'entretien par fer IV
KDOQI (USA) 2006	11-12	200-500	20-50	Privilégier le fer IV	1 à 1,25 g, éventuellement répété 1 fois	88 à 260 mg/mois
NICE (Angleterre) 2006 <i>Rapid update</i> en 2011	10-12	200-500	> 20	Fer IV si nécessaire	600 mg-1 g	100 à 200 mg/mois
ERBP (Europe) 2009	11-12	200-500	30-50	Idem KDOQI 2006	Idem KDOQI 2006	Idem KDOQI 2006
JSDT (Japon) 2011	10-11	> 100	> 20	Prudence avec le fer IV	Jusqu'à 650 mg	Déconseillé
KDIGO (Monde) 2012	10-11,5	500	30	Privilégier le fer IV	Essai thérapeutique par le fer IV pour atteindre l'objectif de 500 ng/mL de ferritine	Poursuite de l'essai thérapeutique
ERBP (Europe) 2013	10-12	≤ 300	30	Privilégier le fer IV	Essai thérapeutique par le fer IV pour atteindre l'objectif de 300 ng/mL de ferritine	Poursuite de l'essai thérapeutique

IV : intraveineux ; TSAT : taux de saturation de la transferrine.

Deux études se sont intéressées à des cohortes de patients hémodialysés traités avec des ferritinémies maintenues dans les cibles préconisées selon les dernières recommandations.

L'étude de Canavese C. *et al.* montre que chez 40 patients hémodialysés, 32% avaient une surcharge martiale modeste et 37% modérée(33). Rostoker G. *et al.* publie, dans l'*American Journal of Medicine*, une étude française observationnelle prospective contrôlée qui met en évidence la grande fréquence de surcharge martiale hépatique en imagerie par résonance magnétique chez les hémodialysés recevant du fer IV administré suivant les référentiels KDIGO et ERBP(34). Suite à cette étude, l'ANSM publie en février 2013 une lettre d'information rappelant la nécessité de respecter les schémas posologiques de l'AMM des fers IV disponibles et stipulant que les risques de surcharge martiale de l'hémodialysé sont liés à une utilisation hors AMM du fer(35). Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de données reliant la surcharge martiale du dialysé en imagerie quantitative à des événements affectant la morbidité et la mortalité(19).

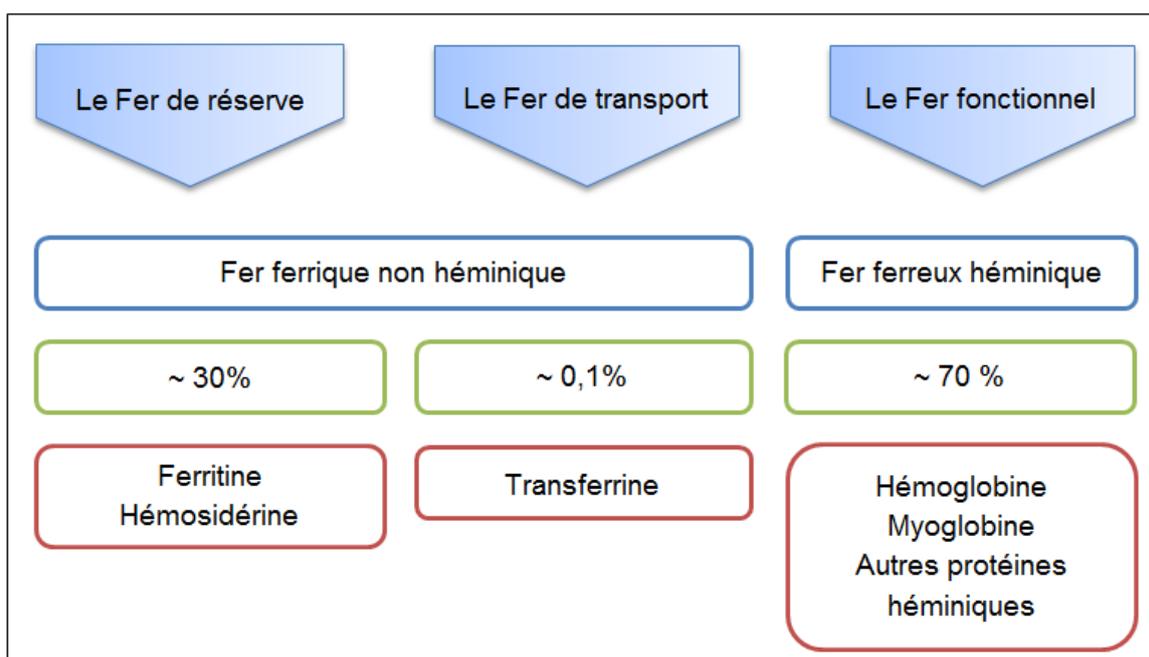
II.4.2.2 Le métabolisme du fer

Le fer est un élément chimique, présent sous deux formes ioniques : le fer ferreux Fe^{2+} qui est la forme soluble et le fer ferrique Fe^{3+} qui est la forme complexée. Le fer joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques. Il intervient notamment :

- dans le transport de l'oxygène par les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale ;
- dans la synthèse d'ADN (en tant que coenzyme de la ribonucléotide réductase) et transcription de certains ARN messagers ;
- comme constituant de l'hémoglobine, de la myoglobine, et de plusieurs cytochromes ;
- comme cofacteur enzymatique (catalase, peroxydase)(36)(37).

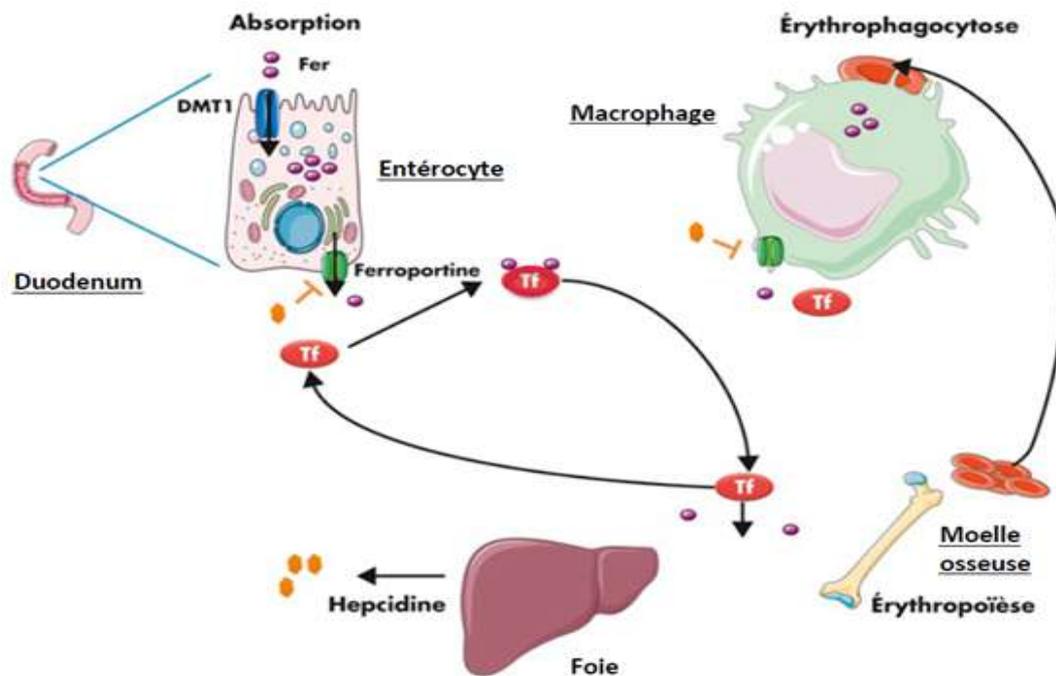
Le fer est l'oligoélément le plus abondant de l'organisme d'un être humain adulte qui en contient entre 4 à 5 g(38). Il est, usuellement, réparti en trois compartiments principaux (Figure 4)(39) :

Figure 4 : Les trois compartiments principaux du fer dans l'organisme



Le cycle du fer fonctionne en « circuit fermé » sans mécanisme actif d'élimination du fer (Figure 5)(40). Un système de régulation contrôle l'absorption intestinale du fer alimentaire et la mobilisation du fer de réserve pour répondre aux besoins de l'organisme.

Figure 5 : Le cycle du fer



Le fer exogène est fourni par notre alimentation. L'absorption journalière est de l'ordre de 1 à 2mg et permet essentiellement de compenser les pertes en fer physiologiques (sueur, menstruations, desquamation cutanée et digestive)(41). Le fer exogène est absorbé au niveau du pôle apical des entérocytes duodénaux sous forme de fer ferreux hémique d'origine animale ou sous forme de fer ferrique non hémique d'origine végétale. En fonction des besoins, le fer sera dirigé vers le pôle basal de l'entérocyte exporté dans la circulation sanguine sous l'action de la ferroportine.

Le fer endogène, provient de la récupération du fer de l'Hb des érythrocytes sénescents phagocytés par les macrophages(40). Libéré dans la circulation sanguine via la ferroportine, il participe pour l'essentiel à l'érythropoïèse nécessitant un besoin journalier en fer de 25 à 30 mg.

Dans la circulation sanguine, sous forme ferrique, le fer se lie à la transferrine (Tf). Ce transporteur prend en charge deux atomes de fer et sa synthèse dépend de l'état des réserves, elle augmente en cas de faibles réserves(42). En situation d'homéostasie martiale, 20 à 45% des sites de fixation de la transferrine sont occupés par du fer : on parle du coefficient de saturation de la transferrine (CST). La captation du fer par les cellules (moelle osseuse, foie...) est médiée par un récepteur cellulaire : le récepteur de la transferrine (RsTf) et se fait par endocytose du complexe $\text{Fe}^{3+}\text{-Tf-RsTf}$. Le nombre de ces récepteurs membranaires de la transferrine varie en fonction des stocks intracellulaires de fer : il est diminué en cas de surcharge et augmenté en cas de carence. Au niveau cellulaire, le fer non utilisé dans l'un des processus physiologiques va se lier à l'apoferritine pour former la ferritine. Ce complexe de 24 sous unités peut contenir jusqu'à 4 500 atomes de fer. Le fer



ainsi stocké représente 0,8 à 1 g chez l'homme adulte et 0,4 à 0,5 g chez la femme adulte (41). Ce stock évolue en fonction des besoins de l'organisme (il est diminué en situation de grossesse ou de croissance). Les principaux sites de stockage sont le foie et le système réticulo-endoplasmique (SRE) des macrophages. La ferritine sérique est la forme circulante de la ferritine. Elle varie parallèlement aux réserves tissulaires en fer en l'absence de pathologies intercurrente.

L'homéostasie du fer est régulée par une hormone hépatique : l'hepcidine. Elle joue un rôle de modulateur négatif à 2 niveaux. Elle internalise et dégrade la ferroportine, exportateur exclusif du fer des cellules vers le secteur plasmatique, notamment au niveau des entérocytes duodénaux et des macrophages. Elle inhibe ainsi l'absorption intestinale de fer et la libération de fer intra-macrophagique au niveau du SRE.

II.4.2.3 Les différents fers intraveineux (IV)

En solution, le fer s'associe aux molécules d'eau pour former des molécules d'hydroxyde ferrique. Ces dernières sont des entités très réactives qui s'associent en de longues chaînes de polynucléaires d'hydroxyde ferrique. Lorsque l'on parle de « fer IV » en tant que médicament, il s'agit de complexes IV de fer c'est-à-dire d'un enchainement de noyaux de polynucléaires d'hydroxyde ferrique associés à un ligand de polymères glucidiques. Les polymères glucidiques forment une coquille qui stabilise et maintient le noyau d'hydroxyde ferrique afin de ralentir sa libération. Selon les spécialités pharmaceutiques, la nature du ligand (saccharose, dextran, carboxymaltose, isomaltose etc.) et la taille du noyau diffèrent. Ces caractéristiques confèrent des différences d'activités pharmacologiques et biologiques (temps de perfusion, clairance, dose maximale etc.)(43).

En 2017, plusieurs complexes de fer IV sont disponibles sur le marché français :

- les fers saccharose (le princeps Venofer® et ses similaires) ;
- le ferrique carboxymaltose (FCM-Ferinject®) ;
- et le fer III isomaltoside 1000 (Monover®) depuis décembre 2016(44).

Ces deux dernières spécialités, du fait de leur formulation et de la nature du ligand, présentent des caractéristiques pharmacologiques différentes par rapport au fer saccharose (Venofer®): la possibilité d'administrer une dose maximale plus importante (1000mg vs 300mg) et une durée de perfusion plus courte (15min vs 1h30)(45)(46)(47).

Ces différences structurales, pharmacologiques des fers IV entraînent-elles des variabilités sur le plan clinique et économique ?

Il est à noter qu'en 2015, le fer-dextran IV est retiré du marché français(48) en raison d'un plus grand nombre d'effets indésirables engageant le pronostic vital: le taux d'anaphylaxie fatale a été évalué à 0.6% contre 0.002% avec les autres fers IV(13)(49) .

Chez les patients hémodialysés, un certain nombre d'études se sont intéressées à comparer l'efficacité, la tolérance et l'impact économique des différents fers IV.

Concernant le FCM, Charytan C *et al.* (50) ont étudié l'efficacité et la tolérance du FCM-Ferinject® versus le « *standard medical care-SMC* » soit IS, fer dextran et gluconate ferrique de sodium. Cette étude de phase III randomisée contrôlée et multicentrique (56 centres) a

été réalisée chez une cohorte de 513 patients insuffisants rénaux chroniques (non dialysés et hémodialysés). Parmi les 97 patients hémodialysés, 50 recevaient le FCM et 47 le SMC (dont 15 l'IS). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les taux d'Hb et de CST. Le taux de ferritine était significativement supérieur dans le groupe SMC et en particulier dans le sous-groupe IS par rapport au groupe FCM. Les auteurs ont conclu que le FCM a une efficacité comparable aux autres fers IV chez les patients insuffisants rénaux chroniques. La comparaison de profil de tolérance ne permettait pas de conclure spécifiquement pour les patients hémodialysés.

L'impact économique de l'usage du FCM versus Venofer® au sein de la population de dialysés n'a pas été étudié. Toutefois plusieurs études médico-économiques réalisées en Espagne(51), Royaume-Uni(52), Suisse(53) et Grèce(54) sur d'autres populations de patients (p. ex. gastrologie, chirurgie orthopédique, obstétrique) ont conclu que le FCM serait plus économique comparé au Venofer® malgré un coût unitaire facial plus élevé. Ces études prenaient en compte les coûts médicaux directs (médicaments, dispositifs médicaux, personnel) et les coûts médicaux indirects (p. ex. administratifs, transport).

L'absence d'étude chez le patient hémodialysé s'explique par le fait qu'en pratique, le fer saccharose reste la référence dans les unités d'hémodialyse compte tenu de son coût avantageux et de son historique d'efficacité et de tolérance. De plus, les administrations répétées à petites doses ne sont pas gênantes en hémodialyse avec d'ailleurs une synergie d'action reconnue avec les ASE favorisant ainsi leurs administrations simultanées au cours de la même séance d'hémodialyse(55).

Bhandari *et al.* (56), quant à eux, se sont intéressés à l'efficacité et la tolérance du Monover® versus Venofer® chez les hémodialysés chroniques. Leur essai clinique de phase III ouvert randomisée multicentrique (48 établissements) a conclu à la non infériorité du Monover® par rapport au Venofer® chez les patients maintenant une concentration d'Hb entre 9,5 et 12,5 g/dL. De même, aucune différence n'a été mise en évidence en matière de critères de jugements secondaires (Hb, fer sérique, CST, ferritine sérique, taux de réticulocytes, qualité de vie) et de tolérance (fréquence et sévérité des effets indésirables).

Enfin, selon l'avis de la Commission de Transparence de la HAS, le Ferinject® et le Monover® n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à Venofer® et aux 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(57)(44).

II.4.2.4 Les fers saccharose ou fers sucrose

Le Venofer®, première spécialité de fer apparu en 1949, est le princeps du fer sucrose ou *iron sucrose* (IS)(55). Cet IS est constitué d'un noyau d'hydroxyde ferrique entouré de saccharose.

A l'expiration du brevet du Venofer®, des copies ont été fabriquées par différents laboratoires pharmaceutiques et les *iron sucrose similars* (ISS) sont arrivés sur le marché.

Le Tableau 9 présente les différents ISS commercialisés aujourd'hui en France.

Tableau 9 : Les différents ISS disponibles en France

Nom de spécialité	Laboratoire titulaire de l'AMM	Date de commercialisation
Fer Mylan®	MYLAN SAS	06/01/2009
Fer Sandoz®	SANDOZ	19/01/2011
Fer Arrow®	PHARMAKI GENERICS	21/01/2011
Fer Panpharma®	PANMEDICA	02/05/2014

La *Food and Drug Administration* et l'Agence Européenne des Médicaments ont reconnu que ces nouvelles molécules ne pouvaient être soumises ni à la juridiction des génériques du fait de leurs structures moléculaires différentes ni à celle des biosimilaires du fait de leur origine non biologique(58)(59). Pour ces raisons, les spécialités de fer sucrose commercialisées à l'expiration du brevet de Venofer® appartiennent à un groupe de médicaments nommé « similaires ».

La structure de l'IS et de ces ISS dépend étroitement du processus de fabrication(60)(61). Il a été démontré qu'un certain nombre de variables de production ont une influence importante sur les produits finaux et donc également sur leurs propriétés physico-chimiques et leurs activités pharmacologiques(60). En effet, les études menées par Tobbli *et al.* sur des rats mettent en évidence un stress oxydatif élevé et une augmentation des marqueurs inflammatoires et des enzymes antioxydantes dans le foie, le cœur et les reins des animaux traités par ISS par rapport à ceux traités par l'IS(62)(63)(64). Ces différences seraient dû à l'aptitude différente des fers sucrose à libérer du fer libre toxique(55).

En 2010, *Hospital Pharmacy Europe* a organisé deux tables rondes à Londres et Paris au sujet de l'utilisation des molécules complexes non-biologiques, en particulier des complexes de fer IV. Les discussions se sont déroulées au sein d'un panel incluant néphrologues, chercheurs et pharmaciens experts en sécurité des médicaments, en néphrologie et en législation. Ce panel a conclu qu'au vu du manque de données sur l'homme en termes de sécurité et de tolérance du fer Mylan®, seul le princeps (Venofer®) devrait être indiqué pour les patients nécessitant une supplémentation par fer saccharose par voie parentérale de façon régulière. Les experts ont également précisé qu'un avertissement concernant l'absence d'équivalence thérapeutique devrait être stipulé dans l'AMM et dans le résumé des caractéristiques du produit(65).

Dans la littérature, deux principales études se sont intéressées à comparer l'efficacité et la tolérance entre l'IS et l'ISS au sein d'une cohorte de patients hémodialysés. La première est publiée par Rottembourg J. *et al.* (66). Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique de deux périodes de 27 semaines chacune au cours desquelles 75 patients hémodialysés stables ont reçu une administration hebdomadaire de fer IV et une administration d'ASE (darbépoutine alfa) une fois toutes les deux semaines. Au cours de la première période, les patients ont reçu l'IS et au cours de la deuxième période l'ISS. La prise en charge médicale était restée identique tout au long de l'étude, hormis le changement de spécialité de fer IV. Le changement de l'IS vers l'ISS a conduit à une diminution du taux d'Hb et du CST et à une augmentation des doses de fer IV et d'ASE nécessaires pour le traitement de l'anémie. De

plus, une étude de minimisation des coûts a été menée en considérant les coûts d'acquisition des spécialités de fer IV et d'ASE. Les auteurs ont extrapolé les coûts observés sur les périodes de suivi à des coûts annuels et sur la population française dialysée. Ils ont conclu que le changement de l'IS vers l'ISS s'accompagnerait d'un coût incrémental annuel de 368€ par patient.

La deuxième étude est menée par Aguera ML. *et al.* (67). Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle monocentrique prospective, de type « avant / après », de deux périodes de 56 semaines chacune au cours desquelles 342 patients hémodialysés stables ont reçu une administration de fer IV (variant d'une fois par mois à deux fois par semaine) et une administration d'ASE (darbépoétine alfa) une fois par semaine. Ces doses de fer IV et d'ASE étaient ajustées afin de maintenir une Hb cible comprise entre 10 et 12 g/dl. Au cours de la première période, les patients ont reçu l'ISS puis lors de la deuxième période l'IS. Les auteurs ont conclu que les besoins en fer IV ont été réduits de 34,3% et ceux en ASE de 12,5% alors que le taux de ferritine et le CST ont été augmentés respectivement de 6,8% et 12,4%. Le taux de mortalité n'était pas significativement différent entre les deux périodes et aucun effet indésirable n'avait été analysé lors du changement de fers sucrose.

En terme de tolérance, trois cas d'événements indésirables suite au changement de l'IS à l'ISS ont été décrits dans la littérature(68). Ces trois patients avaient reçu une perfusion de 300 mg d'IS en 1h30 trois ou douze mois avant le changement de spécialité sans complications. Une heure après le début de la perfusion de 300 mg d'ISS, les patients ont présenté urticaire, œdèmes périphériques et migraine. Un des patients a dû être hospitalisé à cause d'une hypovolémie sévère secondaire à l'ISS et les deux autres patients ont été traités par corticothérapie. A noter que la publication de ces *case reports* ont été financés par le laboratoire de l'IS (Venofer®-Vifor Pharma).

III. La pharmaco-économie

III.1. Contexte et définition

La loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS) a été créée lors de la révision de la constitution du 22 février 1996 afin de maîtriser les dépenses sociales et de santé. Elle détermine les conditions nécessaires à l'équilibre financier de la sécurité sociale et fixe les objectifs de dépenses en fonction des prévisions de recettes. L'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) fait partie des éléments clés de la LFSS. Cet ONDAM couvre les régimes d'assurance maladie obligatoires de base et porte principalement sur les dépenses de la branche maladie. Ces dépenses se sont élevées à environ 125 milliards d'euros en 2015. Sur la période 2015-2017, en abaissant le taux d'évolution de l'ONDAM à 2%, il est attendu un effort global d'économies de 10 milliards d'euros, notamment sur les actes inutiles, le développement de la chirurgie ambulatoire et le médicament(69).

Dans ce contexte de limites des ressources, de politique et de maîtrise des dépenses de santé, l'évaluation médico-économique a été introduite en France en juillet 2008 avec la création de la Commission Evaluation Economique et de Santé Publique de la HAS(70). Cette nouvelle discipline a pour objectif de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, au service des décideurs en vue d'une allocation optimale des ressources(71). C'est un outil d'aide à la prise de décision publique en améliorant sa qualité mais en aucun cas en la remplaçant(72)(73). L'application des concepts économiques aux pratiques médicales n'a pas comme finalité de dépenser moins ou de « choisir le moins cher » mais plutôt de dépenser mieux(74)(75). La HAS parle « de recherche de l'efficacité » définie comme le rapport entre le coût et les performances(71).

La médico-économie couvre l'ensemble des actes de soins et diagnostic médical ainsi que les activités médicales et paramédicales. La pharmaco-économie est une branche de la médico-économie se focalisant spécifiquement sur les produits de santé, l'organisation de leur circuit et les activités pharmaceutiques. Elle a pour objet la confrontation des coûts d'un traitement (notion d'investissement) à ses conséquences médicales (notion de résultats) de différentes interventions diagnostique ou thérapeutique(75).

III.1.1. Les différentes études pharmaco-économiques

Toutes les études pharmaco-économiques comparent des stratégies thérapeutiques, et leurs résultats sont exprimés de façon différentielle.

Quatre différents types d'études sont pratiqués :

- l'analyse de minimisation des coûts ou analyse coût/coût ;
- l'analyse coût-efficacité ;
- l'analyse coût-utilité ;
- l'analyse coût-bénéfice(75).

III.1.2. Analyse de minimisation des coûts

L'analyse de minimisation des coûts, également appelée étude coût-coût permet de comparer deux stratégies de santé qui ne diffèrent que par leurs coûts. L'efficacité et la tolérance de ces stratégies nécessite d'être équivalentes. Il s'agit de l'analyse pharmaco-économique la plus simple. L'objectif est de déterminer la stratégie la moins onéreuse et le résultat est exprimé en unité monétaire.

III.1.3. Analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité vise à comparer les coûts des stratégies médicales à ses conséquences exprimées en unité physique comme, par exemple, le nombre d'années de vie gagnées ou le nombre de patients guéris. Le résultat obtenu permet d'apprécier le sacrifice financier à consentir pour gagner une unité de santé. Ce type d'étude est fréquemment retrouvé dans la littérature.

III.1.4. Analyse coût-utilité

Le terme utilité signifie ici la préférence des individus ou de la société pour un état de santé donné. Sauver une vie est important, mais n'est pas suffisant, il faut également prendre en compte la qualité de vie du patient sauvé par une stratégie thérapeutique. L'analyse coût-utilité peut être considérée comme une forme particulière d'analyse coût-efficacité où les résultats sont mesurés en années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie pendant ces années (en anglais QALY - *quality adjusted life-year*). L'utilité est une mesure de préférence permettant d'attribuer un score à un état de santé donné qui varie de 0 à 1. Une année de vie en bonne santé compte pour 1 et une année de vie en moins bonne santé compte pour une fraction d'année (<1). Néanmoins, il est possible d'attribuer un score inférieur à 0 à des états considérés comme pires que la mort. Ces analyses sont particulièrement appropriées dans les cas où la qualité de vie est un résultat important (p. ex. traitement antidouleur ou anticancéreux). Il s'agit du type d'étude le plus utilisé avec l'étude coût efficacité dans l'évaluation des produits de santé en France.

III.1.5. Analyse coût-bénéfice

Dans une analyse coût-bénéfice, les coûts et les résultats sont exprimés dans la même unité, en termes monétaires. Cette analyse est une évaluation économique globale car elle permet de faire une comparaison directe entre les ressources financières consommées et les résultats monétaires d'une intervention de santé. Ce type d'étude, très utilisé en économie générale, n'est que peu représenté dans le domaine de l'économie de la santé puisqu'il pose un problème éthique. Elle revient à attribuer une valeur monétaire à la vie. Cependant elles sont par exemple utilisées pour évaluer l'impact économique de stratégies vaccinales ou de stratégies de dépistage (p. ex. décès, morbidité, arrêt de travail).

Le Tableau 10 récapitule les différents types d'analyse pharmaco-économique(72). La HAS retient l'analyse coût utilité et coût-efficacité comme analyse de référence(76).

Tableau 10 : Les différents types d'analyse pharmaco-économique

Type d'analyse	Mesure des ressources consommées	Caractéristiques des conséquences des différentes options	Mesure/évaluation des conséquences
Analyse de minimisation des coûts	Unité monétaire	Identique entre les options	Aucun
Analyse coût efficacité	Unité monétaire	Un seul effet pris en compte ; commun à toutes les options mais réalisé à des degrés divers	Unité physique (p. ex. années de vies gagnées, jours d'incapacité évité etc.)
Analyse de coût utilité	Unité monétaire	Un seul effet ou de multiples effets, pas nécessairement communs aux différentes options	Année de vie en bonne santé ou années de vie ajustées par la qualité
Analyse de coût bénéfice	Unité monétaire	Un seul effet ou de multiples effets, pas nécessairement communs aux différentes options	Unité monétaire

III.2. Les éléments essentiels de la méthodologie

III.2.1. Point de vue

Le choix du point de vue permet de préciser la perspective dans laquelle on souhaite mener l'analyse.

Toute évaluation économique suppose que soit précisé le point de vue adopté. Ce choix est important car il oriente directement la comptabilité des ressources consommées par les stratégies comparées et donc leur valorisation (les coûts). Les différents points de vue adoptés sont :

- Le point de vue du patient qui considère les biens et les services médicaux qui ne lui sont pas remboursés, par exemple, le ticket modérateur (en l'absence de mutuelles) ;
- Le point de vue des prestataires de soins (hôpital, clinique ou médecins) qui tient compte des ressources hospitalières engagées dans la prise en charge d'une pathologie donnée ;
- Le point de vue du payeur (assurance-maladie, collectivités locales) qui prend en compte tous les soins qu'il rembourse aux hôpitaux et/ou aux patients ;
- Le point de vue de la société qui est la perspective la plus globale car elle prend en compte les différents points de vue (ressources utilisées pour le traitement d'un patient, mais également le manque à gagner exprimé, par exemple, en termes de journées de travail perdues)(75).

La HAS recommande d'utiliser la perspective collective(76).

III.2.2. Population étudiée

La population étudiée, population d'analyse, est définie par la HAS comme « l'ensemble des individus dont la santé est affectée par les interventions étudiées de manière directe (p. ex. personnes malades, population dans le cas d'un dépistage) ou de manière induite (p. ex. la population non vaccinée) »(76).

III.2.3. Choix du comparateur

L'évaluation économique est une démarche comparative dans la mesure où il s'agit d'évaluer et comparer l'efficacité de plusieurs stratégies thérapeutiques. Alors que la recherche clinique vise habituellement à comparer deux stratégies, l'évaluation pharmaco-économique peut consister en la comparaison d'une nouvelle stratégie (le plus souvent innovante) avec plusieurs stratégies de références utilisées en pratique courante et conformes aux recommandations en vigueur. Il est impératif de justifier le choix du ou des comparateurs et ce ou ces derniers doivent être en concurrence avec la stratégie évaluée auprès d'une population donnée(76).

III.2.4. Horizon temporel

L'horizon temporel choisi doit être suffisamment long pour pouvoir intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultats attendus. Il doit être identique pour toutes les stratégies comparées. Il dépend tout particulièrement de l'histoire naturelle de la maladie, de la chronologie et de l'occurrence des interventions. Un horizon « vie entière » est appliqué si au moins une des interventions comparées a un impact sur toute la durée de la vie, que ce soit en termes de coût, de durée de vie, de qualité de vie associée à la santé ou de séquelles (pathologie chronique, pathologie handicapante). Cependant, réaliser une étude pharmaco-économique sur un horizon temporel « vie entière » est parfois difficile, voire impossible. La modélisation mathématique permet alors de contourner cet obstacle en reposant sur des hypothèses d'extrapolation des données à court terme(76).

III.2.5. Evaluation des coûts de production

Le terme de coûts renvoie d'une part aux ressources consommées dans la production d'une stratégie médicale et d'autre part aux ressources non consommées mais rendues indisponibles par la production de la stratégie(76). Les coûts sont calculés par rapport à une stratégie de base, ou stratégie de référence, qui correspond au traitement standard de la pathologie.

En pharmaco-économie, trois catégories de coûts sont distinguées(75) :

- Les coûts directs prennent en compte les facteurs de production, c'est à dire les ressources directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge thérapeutique lors de l'hospitalisation et/ou en ambulatoire. Ils peuvent être médicaux (soins hospitaliers, médicaments, transfusions, hospitalisation, consultations, examens, explorations, imagerie etc.) ou non médicaux (transport, aide à domicile etc.).
- Les coûts indirects (77) sont les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement (p. ex. pertes de productivité liées aux arrêts de travail ou coûts de substitution comme l'embauche d'une femme de

ménage). Ceci implique la perte de productivité du malade, mais également de son entourage (celle-ci est importante, p. ex. dans la maladie d'Alzheimer).

- Les coûts intangibles représentent les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement. C'est la perte du bien-être du patient et de son entourage (douleur, souffrance, impact affectif). Il s'agit de la valorisation du préjudice psychologique ou de l'altération de qualité de vie subie par le patient ou son entourage. Tous ces coûts sont réels mais rarement pris en compte en raison de l'extrême difficulté de leur valorisation économique.

III.2.6. Actualisation des coûts et des conséquences

L'actualisation permet de comparer des interventions à différents moments du temps, en ramenant leurs coûts et résultats futurs à leur valeur présente. Dans l'évaluation économique en santé, la nécessité d'actualiser les coûts et les résultats attendus intervient dès que l'horizon temporel est supérieur à 12 mois. En France, la HAS fixe un taux d'actualisation à 4% pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans et à 2% pour ceux supérieurs à 30 ans.

III.2.7. Modélisation

La modélisation est un outil analytique qui permet de simuler l'impact d'un ou plusieurs facteurs sur l'ensemble des résultats attendus(78). Elle s'appuie sur un modèle qui est une représentation raisonnée, simplifiée, idéalisée et formalisée sur le plan mathématique d'un phénomène réel. Ce modèle va permettre de rendre les données disponibles compatibles avec le calcul économique. Il s'agit par exemple d'évaluer la transposition des résultats expérimentaux en conditions réelles d'utilisation ou encore d'extrapoler sur un horizon temporel long des données recueillies sur une période de suivi limitée(76).

Dans le cadre d'une évaluation économique, il existe deux catégories de modèle :

- les modèles de simulation déterministes qui ne font pas intervenir le hasard ;
- les modèles de simulation stochastiques qui intègrent le hasard en utilisant des lois de probabilités.

III.2.8. Présentation des résultats

Le résultat d'une étude de minimisation des coûts est exprimé par un différentiel de coût entre les deux stratégies de santé. Pour les autres études médico-économiques, il est exprimé sous forme de ratio différentiel coût-résultat.

III.2.8.1 Ratio différentiel coût-résultat (RDCR)

Le RDCR s'exprime par la formule mathématique suivante :

$$RDCR = \frac{\Delta \text{cout}}{\Delta \text{résultat}}$$

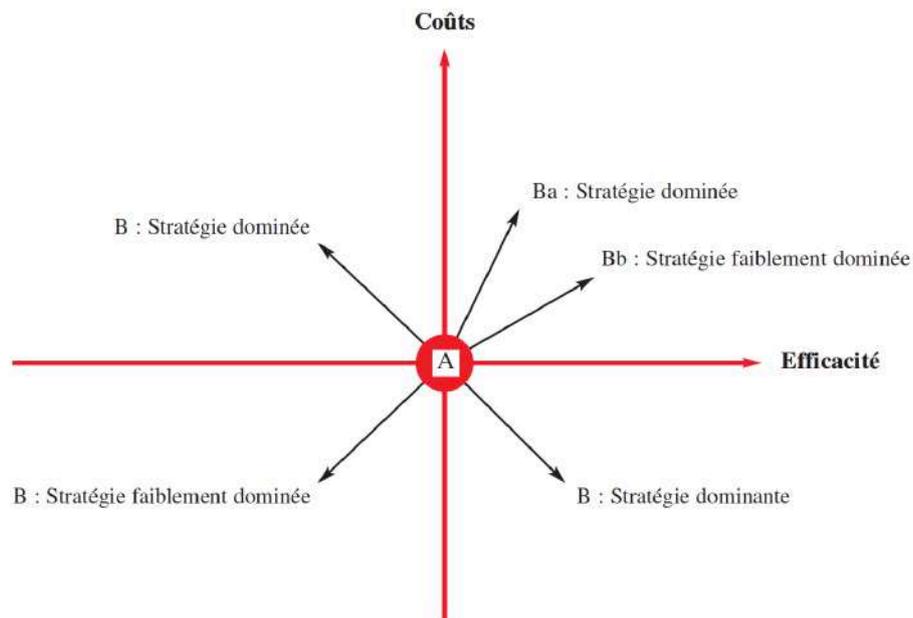
- pour l'analyse coût-efficacité : on parle de ratio différentiel coût-efficacité est le rapport entre le différentiel moyen de coût entre les deux stratégies et le différentiel moyen d'efficacité entre ces deux mêmes stratégies ; exprimé en euros par année de vie gagnée ;

- pour l'analyse coût-utilité : on parle de ratio différentiel coût-utilité qui est le rapport entre le différentiel moyen de coût entre les deux stratégies et le différentiel moyen d'utilité entre ces deux mêmes interventions ; exprimé en euros par QALY(79).

III.2.8.2 Interprétation du RDCR

Black William C. présente en 1990(80) les résultats sous forme d'une figure simple, où l'efficacité est représentée en abscisse et les coûts en ordonnée (Figure 6)(75).

Figure 6 : Représentation schématique des résultats d'une analyse coût-efficacité.



Les axes déterminent quatre quadrants qui correspondent aux différentes situations de l'analyse (75):

- Dans le quadrant supéro-droit, la stratégie thérapeutique B est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie thérapeutique de référence A. Dans cette situation, la question suivante se pose : combien est-on prêt à payer en plus pour avoir plus d'efficacité ? ;
- Dans le quadrant supéro-gauche, la stratégie thérapeutique B est moins efficace et plus coûteuse que la stratégie A, elle sera donc refusée ;
- Dans le quadrant inféro-gauche, la stratégie B est moins efficace et moins coûteuse que la stratégie A, la question suivante se pose : combien est-on prêt à perdre en efficacité pour réduire les coûts ? ;
- Dans le quadrant inféro-droit, la stratégie B est plus efficace et moins coûteuse que la stratégie A, la stratégie B est donc « dominante » et doit donc être préféré.

III.2.8.3 Seuils d'interprétation des RDCR

Le RDCR doit être comparé à un seuil rationnel, d'allocation des ressources afin de faciliter l'aide à la décision. En France, aucun seuil n'est établi. En effet, les avis d'efficience de la

HAS sont consultatifs et le décideur peut s'appuyer dessus mais reste libre de prendre en compte d'autres paramètres.

A l'inverse au Royaume Uni, l'avis du NICE détermine le panier de soins pris en charge par le *National Health Service*. La décision est fonction d'un seuil monétaire établi en 2004, par consensus d'expert, sous la forme d'un intervalle de 20 000 à 30 000£ par QALY. Au-dessus de 30 000£ la stratégie est considérée non coût efficace. Cependant cet intervalle de décision ne s'applique pas à certains types de traitements comme par exemple les traitements en fin de vie, les anticancéreux ou les médicaments orphelins(81).

III.2.8.4 Analyse de sensibilité

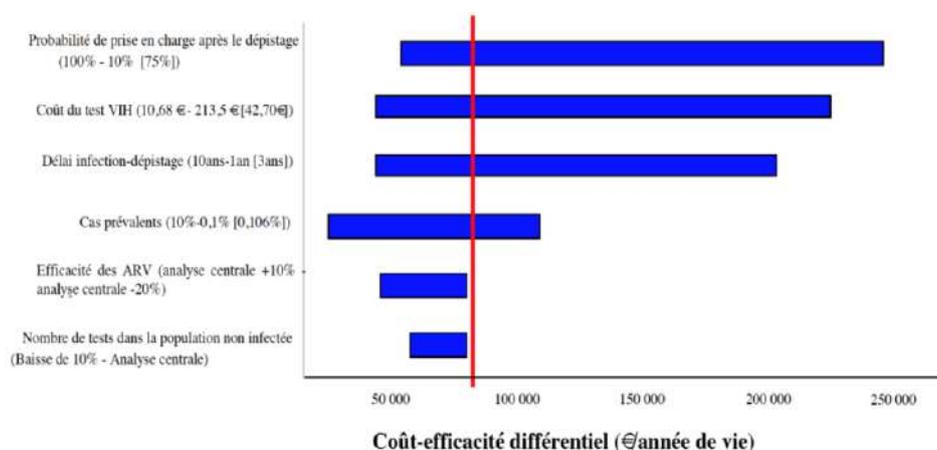
L'estimation des coûts et/ou conséquences des stratégies mises en concurrence est généralement entachée d'incertitudes, d'imprécisions et/ou biais méthodologiques des études(72)(82). Pour pallier à ces problématiques, la pharmaco-économie procède systématiquement à une analyse de sensibilité.

L'analyse de sensibilité permet d'explorer le degré d'imprécision, tant pour la mesure des ressources et leur valorisation que pour les résultats. Elle est également indispensable pour vérifier la fiabilité de l'étude ; elle teste la robustesse de l'analyse et permet de s'assurer de la validité du résultat. Elle consiste à recalculer le différentiel de coût ou le RDCR en faisant varier chacun des paramètres caractéristiques des stratégies(75). Si les changements ne modifient pas le différentiel de coût ou le RDCR, le résultat est dit robuste(83). Si le RDCR est modifié, l'objectif sera alors de rechercher la valeur qui modifie la décision(76).

Il existe deux types d'analyses de sensibilité.

L'analyse de sensibilité déterministe univariée qui consiste à faire varier la valeur d'un paramètre du modèle dans un intervalle plausible de valeurs et d'apprécier la sensibilité du modèle à cette variation (p. ex. +/-30%) sachant que tous les autres paramètres gardent leur valeur initiale. L'impact sur le différentiel de coût ou le RDCR peut être comparé visuellement dans un diagramme en tornade (Figure 7)(84) où la longueur de chaque barre correspond à l'influence relative de chacun des paramètres testés individuellement sur le différentiel de coût ou le RDCR.

Figure 7 : Représentation graphique d'une analyse de sensibilité déterministe univariée sous forme de diagramme en tornade



L'analyse de sensibilité probabiliste est privilégiée dès lors que les distributions théoriques ou empiriques des paramètres sont connues ou peuvent être estimées(85). En d'autres termes, une fois l'identification des paramètres du modèle les plus sensibles faite par l'analyse déterministe, l'analyse probabiliste consiste à attribuer à chacun de ces paramètres une loi de distribution et à les faire varier simultanément à l'aide de la méthode de simulation de Monte-Carlo (de 1 000 à 10 000 tirages). La représentation graphique de l'analyse probabiliste est le nuage de point (Figure 8)(86) qui permet de placer dans un plan coût-résultat toutes les simulations réalisées sur l'ensemble des paramètres analysés simultanément. Plus la zone de répartition des points est dense, plus le différentiel de coût ou le RDCR supposé « réel » est dans cette zone et l'incertitude est faible. La représentation sous forme de nuage de point peut également être convertie en une courbe d'acceptabilité (Figure 9)(87). Cette représentation permet d'éclairer le décideur sur la probabilité qu'une intervention soit efficiente ou non en fonction du seuil d'acceptabilité(76).

Figure 8 : Représentation graphique d'une analyse de sensibilité probabiliste sous forme de nuage de point

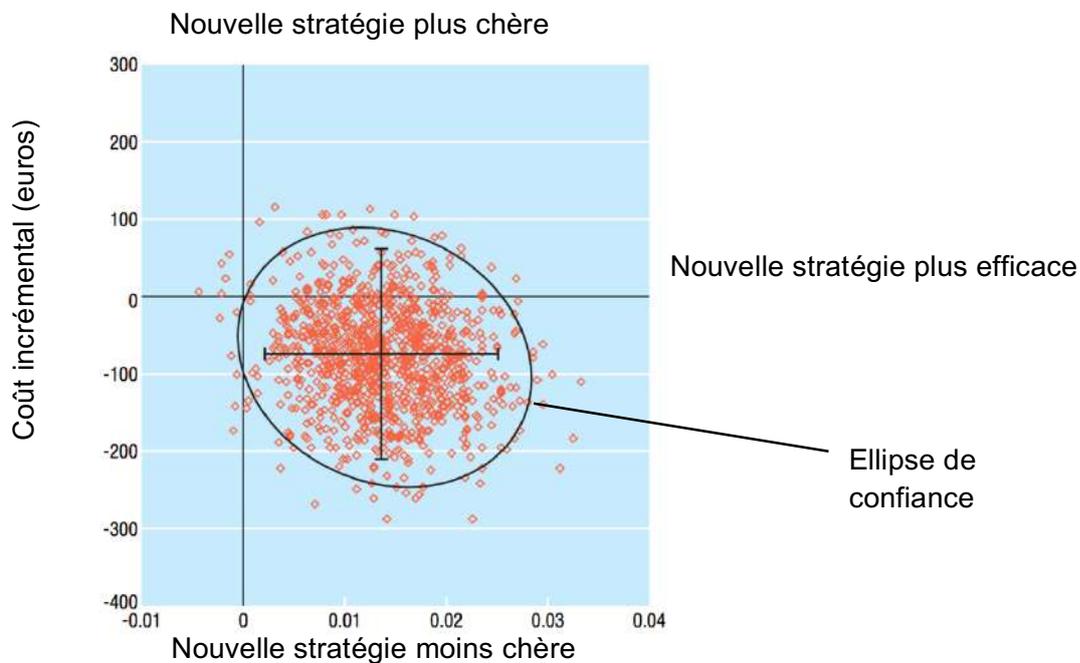
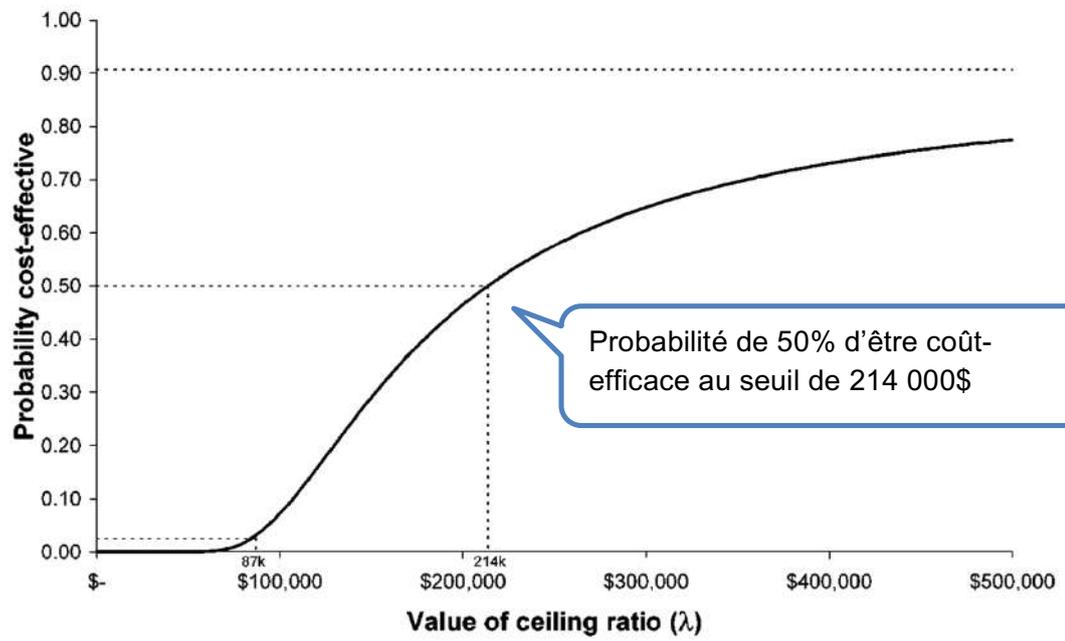


Figure 9 : Représentation de l'incertitude par une courbe d'acceptabilité



IV. Application au CHU de Toulouse : étude de minimisation des coûts sur l'usage du fer sucrose princeps (IS) versus fer sucrose similaire (ISS) en hémodialyse

IV.1. Introduction

Dans la littérature, deux études médico-économiques sur l'interchangeabilité des fers sucrose IV ont été publiées. Ces études ont des résultats similaires et ont conclu à une absence d'équivalence thérapeutique entre l'IS et l'ISS dans la prise en charge de l'anémie chez les hémodialysés chroniques(66)(67).

Dans notre établissement, le fer sucrose princeps (Venofer®-IS) a été utilisé pour le traitement de l'anémie des patients hémodialysés chroniques pendant presque 10 ans. En 2015, pour des raisons économiques l'hôpital met en concurrence les fers sucrose et choisit un fer sucrose similaire (Fer Mylan®-ISS) en remplacement du princeps.

Dans ce contexte, les cliniciens et pharmaciens du CHU de Toulouse ont voulu réaliser une étude comparative impartiale et comportant une analyse de sensibilité afin d'évaluer l'impact clinique et économique du changement de fer sucrose sur la cohorte des patients hémodialysés. L'objectif primaire de notre étude était d'évaluer l'impact du changement de marché de l'IS vers l'ISS sur les valeurs d'Hb, les paramètres du bilan martial et le nombre de patients transfusés. L'objectif secondaire était de comparer les coûts des traitements liés à l'anémie.

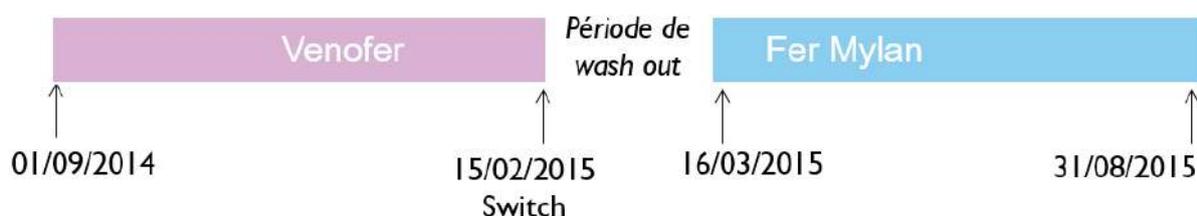
IV.2. Matériel et méthodes

Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique séquentielle d'un point de vue de l'hôpital avec un horizon temporel de 5,5 mois. Selon la réglementation française, aucun comité d'éthique n'était nécessaire au vue de ce design(88).

Notre étude comparait deux périodes de 24 semaines chacune : la période 1 (P1 ; du 1^{er} Septembre 2014 au 15 Février 2015) au cours de laquelle les patients recevaient l'IS et la période 2 (P2 ; du 16 Mars 2015 au 31 Aout 2015) pendant laquelle ils recevaient l'ISS (Figure 10). Une période de wash out, du 16 février 2015 au 15 mars 2015 a été volontairement exclue afin d'éviter l'effet rémanent de l'IS sur l'ISS.

Figure 10 : Design de l'étude



Le fer IV est administré lors de la séance d'hémodialyse à une fréquence variant d'une fois par semaine à une fois par mois. Dans notre étude, trois ASE différentes sont utilisées : époétine alfa, darbépoétine alfa et methoxy polyéthylène glycol-époétine bêta. Ces trois ASE

étaient administrés au cours ou à la fin de la séance de dialyse à une fréquence variant d'une à trois injections par semaine pour époétine alfa, d'une injection par semaine ou tous les 15 jours pour darbépoétine alfa et d'une injection mensuelle pour methoxy polyéthylène glycol-époétine bêta. Les doses de fer IV et d'ASE étaient ajustées afin de maintenir une Hb cible comprise entre 10,5 et 12 g/dL et des réserves en fer suffisantes soit une ferritinémie entre 100 et 400 ng/mL et un CST supérieur à 20%. A l'exception du fer IV, la prise en charge des patients est restée identique entre P1 et P2.

Participants

Les patients étaient inclus dans notre étude s'ils répondaient aux critères suivants : - âge > 18 ans, - début de l'hémodialyse au moins 3 mois avant le 1^{er} septembre 2014, - ayant reçu au moins deux injections d'IS durant P1 et au moins deux injections d'ISS durant P2, - au moins un bilan martial durant chaque période. Les patients n'étaient pas inclus s'ils étaient atteints d'hémopathies ou d'hypersensibilité au fer. Etaient exclus de l'étude les patients recevant un traitement par un autre type de fer IV (ex : FCM), les patients cancéreux et ceux décédés lors du suivi.

Variables

Le critère de jugement principal était le taux moyen d'Hb par patient. Les valeurs biologiques collectées étaient les taux moyens de fer sérique, ferritine, transferrine, CST et CRP. Le nombre de patients transfusés, la proportion d'Hb hors de la cible, les doses cumulées hebdomadaires en fer IV et en ASE étaient également recueillies. Pour prouver la stabilité de l'état clinique de notre cohorte, le nombre de séances d'hémodialyse par patient ainsi que les critères de stabilité suivants ont été collectés : le taux moyen d'hématies, de leucocytes, de plaquettes et d'albumine.

Les coûts des fers IV, ASE et culots globulaires ont été calculés pour chaque période. Le prix unitaire du fer IV dans notre hôpital était de 5,105 €/ampoule pour IS (100mg/5mL) et de 2,328€/ ampoule pour ISS (100mg/5mL). Le prix unitaire des ASE était 0,001506 €/UI, 1,07€/µg et 1,15€/µg respectivement pour l'époétine alfa, la darbépoétine alfa le methoxy polyéthylène glycol-époétine bêta. Le prix unitaire du concentré globulaire était de 193,76 € (prix public 2016)(89).

Sources de données

Les mêmes paramètres ont été recueillis avant et après le switch rétrospectivement à partir des dossiers patients enregistrés dans le logiciel de prescription de dialyse Sined®.

Biais

Avoir trois ASE dans notre étude constituait un biais. Par conséquent, pour pouvoir les comparer, nous avons converti les doses d'ASE en microgrammes de darbépoétine alfa à partir des facteurs de conversions suivants : 240 UI d'époétine alfa = 1 µg de methoxypolyéthylèneglycol-époétine bêta = 1,2 µg de darbépoétine alfa (90)(91)(92)(93)

Tests statistiques et analyses de sensibilité

Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne ± écart type et les données qualitatives en pourcentages. La normalité des paramètres a été testée avant l'utilisation des

tests non paramétriques. Les tests suivants pour données appariées ont été utilisés : le test t de Student ou le test non paramétrique des rangs de Wilcoxon pour la comparaison des moyennes et le test exact de Fisher pour la comparaison des fréquences. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 2.15.2 (*R foundation project for statistical computing*, <http://www.r-project.org/>) avec un seuil de significativité de 5%.

Afin d'évaluer la robustesse des résultats économiques, des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste sont réalisées avec le logiciel Microsoft EXCEL XP. Les résultats sont représentés graphiquement par un diagramme en tornade pour l'analyse déterministe et un diagramme de simulation de Monte Carlo pour l'analyse probabiliste. L'analyse de sensibilité déterministe consistait à évaluer sur le coût différentiel moyen par patient (CDMP) l'impact de la variation du coût des ASE, du fer IV et des culots globulaires individuellement et dans le cadre de différents scénarios. Les variations appliquées aux différents coûts (ASE, fer IV et culots globulaires) appartenait à une fourchette de valeurs potentiellement raisonnables et sont précisées dans le Tableau 11 : +/- 30% pour le coût des ASE et du fer IV, et +/- 5% pour le coût des transfusions car les tarifs de cession des produits sanguins labiles sont déterminés par arrêté ministériel.

Nous avons choisi de tester des hypothèses plus larges dans le cadre de deux scénarios extrêmes. Le premier scénario concernait le prix des ASE et couvrait un alignement du prix soit sur le prix de l'ASE la moins chère (i.e. époétine alfa) soit sur le prix de l'ASE la plus chère (i.e. darbépoétine alfa) du marché actuel. Le deuxième scénario concernait le prix du fer IV et couvrait soit un alignement du prix de l'IS sur celui de l'ISS soit un prix de l'IS égal à la moitié du prix de l'ISS afin de remporter le marché.

L'analyse de sensibilité probabiliste a été effectuée selon une méthode de bootstrap non paramétrique (10 000 simulations).

Tableau 11 : Paramètres utilisés dans l'analyse de sensibilité déterministe

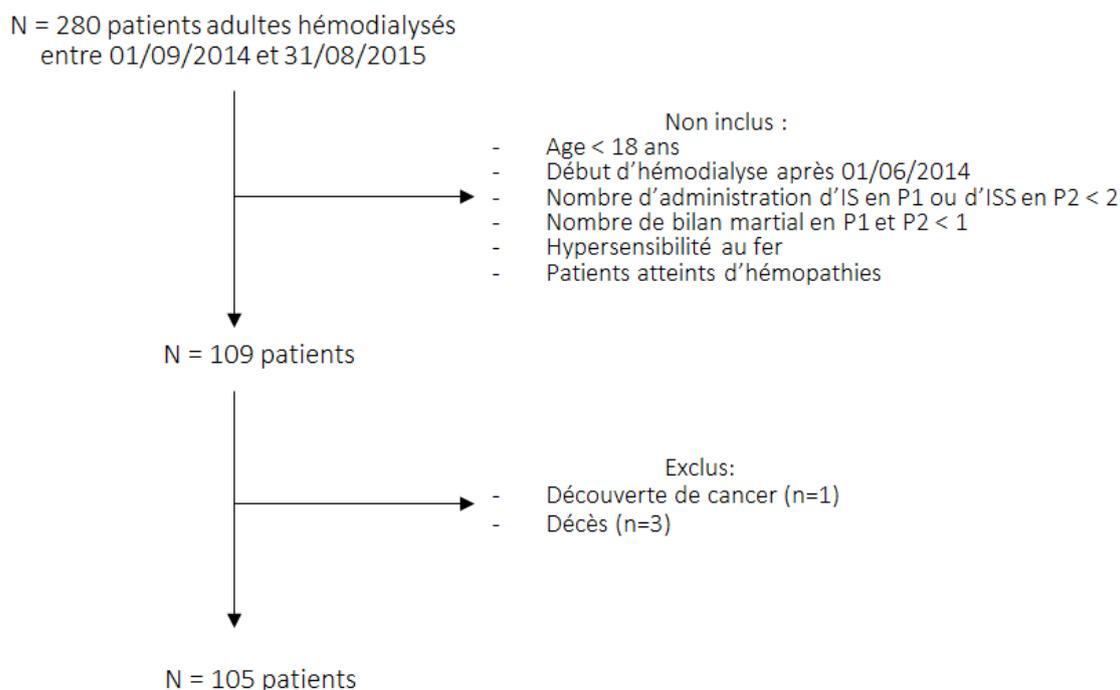
Description	Baseline	Variation	Borne inférieure	Borne supérieure
Scénario extrême sur le prix des ASE	-	-	Prix de toutes les ASE = Prix époétine alfa	Prix de toutes les ASE = Prix darbépoétine alfa
Scénario extrême sur le prix du fer	-	-	Prix IS = Prix ISS	Prix IS = 50% du Prix ISS
Darbépoétine alfa	1,067€/µg	+/-30%	0,747 €	1,387 €
Époétine alfa	0,0015€/UI	+/-30%	0,0011 €	0,0020 €
Methoxy polyéthylèneglycol-époétine bêta	1,149€/µg	+/-30%	0,804 €	1,493 €
IS	5,105€/100mg	+/-30%	3,574 €	6,637 €
ISS	2,328€/100mg	+/-30%	1,630 €	3,026 €
Transfusion	193,76€/CG	+/-5%	184,07 €	203,44 €

IV.3. Résultats

Participants

Sur les 280 patients adultes hémodialysés chroniques du CHU de Toulouse du 1^{er} septembre 2014 au 31 août 2015, 105 étaient éligibles à l'inclusion de notre étude (Figure 11).

Figure 11 : Flowchart des patients inclus



Données descriptives

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée et celle de la population française d'hémodialysés chroniques sont décrites dans le Tableau 12.

Tableau 12. Comparaison des caractéristiques démographique et clinique des patients de l'étude VS celle de la population française d'hémodialysé chronique

	Cohorte (n=105)	Population française (n=44 422)(5)	p value
Age en années (<i>m ± SD</i>)	64,6 (15,1)	70,7	<0,001*
Sexe (<i>n, %</i>)			
Homme	68 (64,8)	26672 (60,1)	0,32
Femme	37 (35,2)	17750 (39,9)	
Etiologies (<i>n, %</i>)			
Vasculaire	21 (20,0)	10549 (23,7)	0,07
Diabètes	26 (24,8)	9623 (21,7)	
Immunologiques	9 (8,6)	6155 (13,9)	
Polykystose	8 (7,6)	2876 (6,5)	
Autres néphropathies	32 (30,5)	9155 (20,6)	
Inconnu	9 (8,6)	6064 (13,7)	

Résultats principaux

Les résultats des critères de stabilité, d'efficacité et de coûts sont présentés dans le Tableau 13.

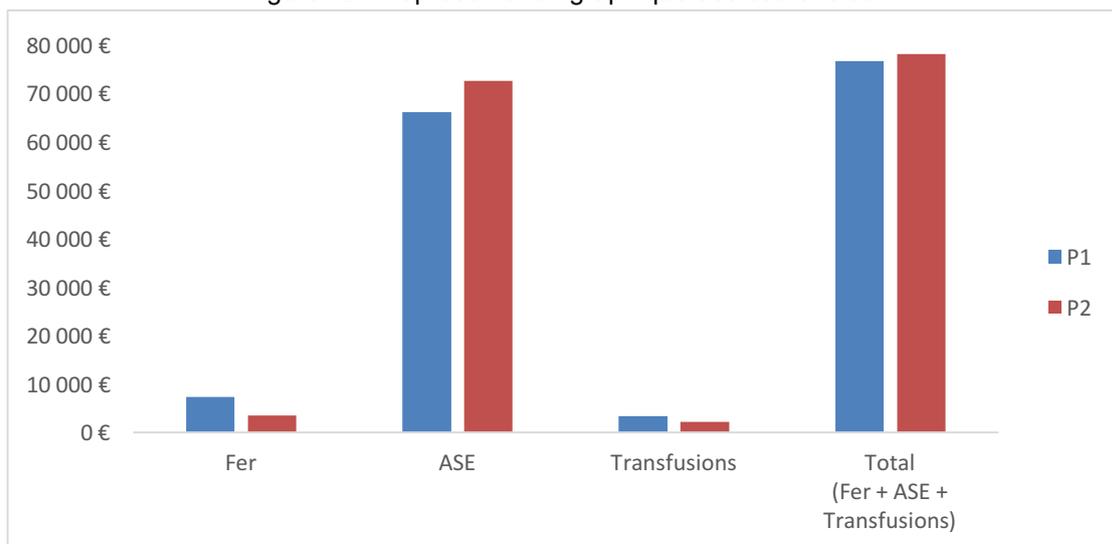
Tableau 13 : Résultats des critères de stabilité, de jugement et de coûts

	Période 1	Période 2	p value ¹
Critères de stabilité	Moyenne ± écart-type	Moyenne ± écart-type	
Globules rouges (T/L)	3,6 (0,45)	3,63 (0,40)	0,89
Leucocytes (G/L)	6,97 (2,19)	6,80 (2,02)	0,61
Plaquettes (G/L)	206,34 (64,71)	202,91 (59,91)	0,22
Albumine (g/L)	35,87 (3,57)	36,36 (4,99)	<0,001*
Nombre de séances de dialyse par patient	67,6 (12,81)	67,1 (13,75)	0,73
Critères de jugement			
Hb (g/dL)	10,93 (1,01)	10,94 (0,95)	0,92
Fer sérique (µmol/L)	10,87 (3,44)	10,14 (2,77)	0,07
Ferritine (µg/L)	433,17 (206,57)	312,53 (183,32)	<0,001*
Tf (g/L)	1,86 (0,37)	1,93 (0,44)	<0,001*
CST (%)	24,25 (8,43)	21,44 (7,19)	<0,001*
CRP (mg/L)	13,76 (18,35)	10,68 (11,40)	<0,001*
Dose cumulée de fer I.V (mg/semaine)	56,90 (20,83)	59,52 (2,08)	0,41
Dose cumulée d'ASE (µg/semaine)	40,73 (27,49)	52,42 (38,55)	0,002
	n (%)	n (%)	p value
Nombre de patients transfusés	9 (8,57)	8 (7,62)	0,02*
Hb hors de la cible	746 (50,67)	763 (51,46)	0,83
Coût	Période 1 (€)	Période 2 (€)	Différence P1-P2 (%)
Fer	7320,57	3491,82	-52,30
ASE	66048,09	72520,81	9,80
Transfusions	3293,92	2131,36	-35,29
Total	76 662,58	78 143,99	1,93

¹p-value de la comparaison des moyennes des différences entre P1 et P2 pour chaque patient

Le CDMP entre les deux scénarios (P2-P1) est de +61,64€ pour l'ASE, -36,46€ pour le fer IV, -11,07€ pour la transfusion et globalement, de +14,11€ (Figure 12).

Figure 12 : Représentation graphique des coûts totaux



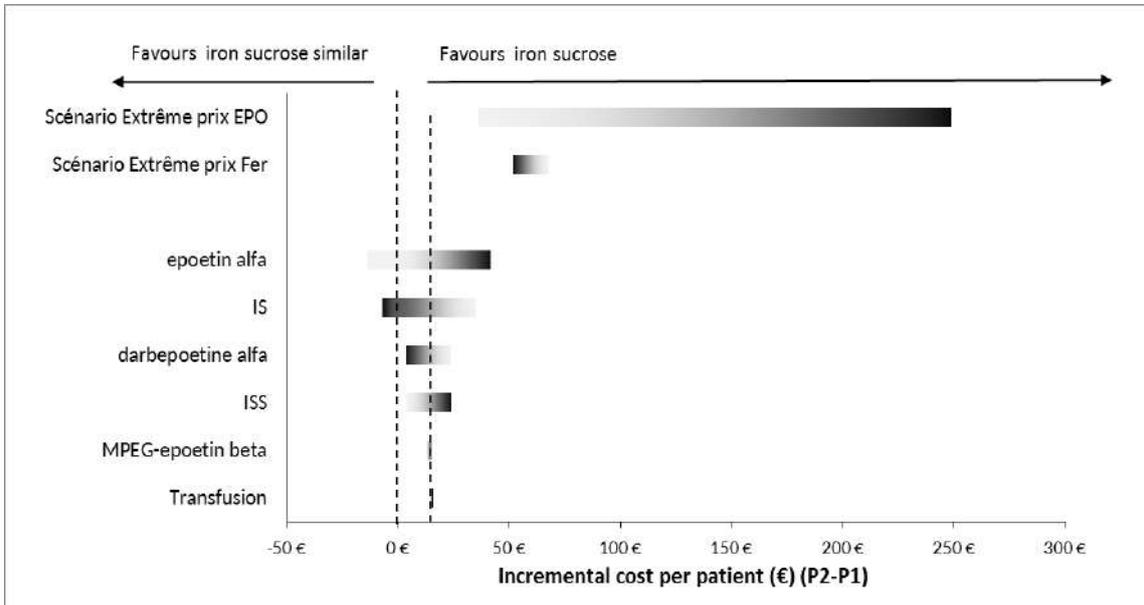
Autres analyses

Les analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées pour caractériser la robustesse des résultats et pour déterminer les variables auxquelles les résultats du modèle sont les plus sensibles. Les résultats d'analyse de sensibilité univariée sont présentés dans la Figure 13 sous forme de diagramme en tornade. Les portions des barres du diagramme les plus foncées représentent les valeurs les plus élevées de chaque variable testée.

Lorsque chaque paramètre est testé de façon univariée, les variations appliquées sur le prix de l'époétine alfa et de l'IS influençaient majoritairement le CDMP. Pour une variation des prix de l'époétine alfa et d'IS de +/- 30%, le CDMP variait dans l'intervalle [-14€ ; +42€] pour l'époétine alfa et dans l'intervalle [-7€ ; +35€] pour l'IS. Une baisse de 30% du prix de l'époétine alfa ou une augmentation de 30% du prix de l'IS rendait le coût différentiel P2-P1 négatif, signifiant que dans chacune de ces hypothèses, le CDMP était inférieur pendant P2 par rapport à P1.

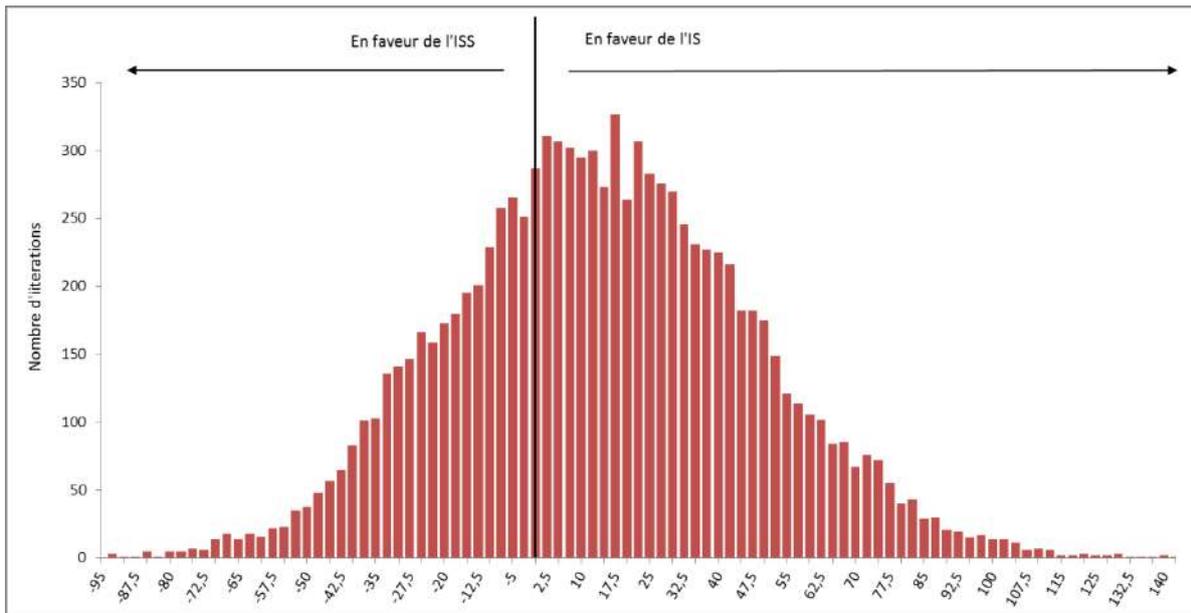
Le scénario extrême sur le prix des ASE montrait que le CDMP reste toujours positif [+36€ ; +249€], que le prix de toutes les ASE soit aligné sur le prix de l'ASE la moins chère (i.e. époétine alfa) ou sur celui de la plus chère (i.e. darbépoétine alfa). Dans le scénario extrême sur le prix du fer IV, nous avons testé un alignement du prix de l'IS sur celui de l'ISS, ainsi qu'un prix de l'IS égal à 50% du prix de l'ISS. Dans tous les cas, le CDMP reste également positif [+52€ ; +68€], ce qui signifie que le CDMP est supérieur pendant P2 par rapport à P1.

Figure 13 : Représentation de l'analyse de sensibilité univariée sous forme d'un diagramme en tornade



Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentés dans la Figure 14. Les principales variables sont les coûts du fer IV, des ASE et des poches de concentrés globulaires. Les barres du graphique indiquent le nombre d'itérations donnant lieu à une valeur de coût différentielle exprimée en euros. La différence de coût du traitement lié à l'anémie variait entre -95 € et +137,5 €. Les valeurs supérieures à 0 correspondent aux simulations favorisant l'utilisation de l'IS. Comme le montre la Figure 14, le modèle favorise l'utilisation de l'IS dans 66,7% des itérations et l'utilisation de l'ISS dans 33,3%.

Figure 14 : Répartition des probabilités de différences de coûts par patient entre P1 et P2 (Monte Carlo simulation après 10,000 itérations)



IV.4. Discussion

La présente étude évalue l'aspect clinique et économique du switch de l'IS à l'ISS dans la prise en charge de l'anémie chez les patients hémodialysés chroniques en France.

Le critère de jugement principal, le taux d'Hb, est resté stable ($p=0,92$) sur chaque période ainsi que la proportion des valeurs d'Hb hors cible ($p=0,83$). Malgré des doses hebdomadaires de fer par patient non significativement différentes ($p=0,41$), nous observons d'une part une diminution des taux de ferritine et de CST lors du changement de l'IS à l'ISS ($p<0,001$) et d'autre part une augmentation des besoins en ASE avec l'ISS ($p=0,002$). Le coût total de la prise en charge de l'anémie (fer IV, ASE et transfusion) sur notre cohorte de patients était de 76 662,58€ (TTC) avec l'IS et de 78 143,99€ (TTC) avec l'ISS soit une augmentation de 1,93%. Le CDMP de la prise en charge de l'anémie était supérieur de 14,11€ en P2 par rapport à P1. En effet, la baisse du coût moyen du fer IV de 36,46€ ainsi que la baisse du coût des transfusions de 11,07€, sont largement compensées par l'augmentation du coût moyen par patient de l'ASE de 61,64€. Ces résultats peuvent être confrontés à ceux de deux études comparatives entre l'IS et l'ISS publiées en 2011 et 2015 : il s'agit d'études européennes, observationnelles, menées sur des patients hémodialysés évaluant respectivement l'impact du switch de l'IS vers l'ISS et de l'ISS vers l'IS sur des paramètres cliniques et économiques (étude de Rottembourg J. *et al.*(66), et d'Aguera ML. *et al.*(67)).

Il est tout d'abord nécessaire de prendre en compte les limites de notre étude. Il s'agit d'une étude monocentrique sur une population limitée de patients ($n=105$). Cet effectif est supérieur à celui de Rottembourg *et al.* (étude monocentrique ; $n=75$) mais inférieur à celui d'Aguera (étude multicentrique ; $n=342$). Notons que les caractéristiques de la population étudiée dans notre étude sont comparables à celles de la population française d'hémodialysés chroniques, sur le plan du sex ratio ($p=0,32$) et des étiologies de la maladie rénale ($p=0,07$). Le caractère observationnel de notre étude, ainsi que le recueil rétrospectif des données, constituent deux autres limites méthodologiques, que l'on peut pondérer par plusieurs éléments. Tout d'abord, il n'existe pas dans la littérature d'essai clinique randomisé en double aveugle comparant IS et ISS. Ensuite, dans notre étude, plusieurs éléments sont en faveur d'une comparabilité des périodes P1 et P2 : l'absence de différence significative du nombre moyen de séances d'hémodialyse par patient et la stabilité de leur pathologie. En effet, les critères de stabilité définis dans la méthodologie ne sont pas significativement différents entre les deux périodes de l'étude (nombre de dialyse/patient, hématies, leucocytes et plaquettes) à l'exception du taux d'albumine qui est supérieur avec l'ISS. Toutefois les taux d'albumine moyen avec l'IS (35,87 g/L) et avec l'ISS (36,36 g/L) sont compris dans l'intervalle de normalité retenu dans notre hôpital (i.e. 35-42 g/L) et cette différence n'a pas d'impact clinique. Notons qu'aucune évaluation de la stabilité de la maladie rénale chronique n'est présentée dans les études d'Aguera et de Rottembourg. Une des faiblesses inhérentes au design de notre étude est la possibilité d'une instauration tardive d'ASE en P1 et les changements possibles d'ASE entre les périodes pour un même patient. Malgré ceci, les pratiques cliniques sur la période étudiée sont restées stables avec comme objectif la recherche de l'Hb cible ; ceci est confirmé par les taux d'Hb non significativement différents entre P1 et P2. Avec une maladie rénale chronique et des pratiques cliniques considérées comme stables dans notre étude, le fer IV est le seul changement de variable dans la prise en charge de l'anémie.

Concernant l'impact clinique, dans notre cohorte de patients, le taux d'Hb est resté stable lors du changement de l'IS à l'ISS ($10,93 \pm 1,01$ g/dL et $10,94 \pm 0,95$ g/dL respectivement, $p=0,92$). Ceci s'explique par le fait que les doses de fer et d'ASE sont ajustées pour maintenir une Hb cible comprise entre 10,5 et 12 g/dL. Ce résultat est cohérent avec celui mis en évidence par Aguera lors du switch de l'ISS à l'IS ($11,6 \pm 0,8$ g/dL et $11,6 \pm 0,9$ g/dL respectivement, $p>0,5$), mais diffère des observations de Rottembourg, qui identifie sur sa cohorte de patients une diminution significative du taux d'Hb lors du switch de l'IS à l'ISS ($11,78 \pm 0,99$ g/dL et $11,48 \pm 0,98$ g/dL respectivement, $p=0,01$).

Concernant les doses de fer IV utilisées chez les patients sous IS et sous ISS, les résultats obtenus sur notre cohorte de patients montrent une stabilité des doses de fer IV ($56,90 \pm 20,83$ mg/patient/semaine et $59,52 \pm 2,08$ mg/patient/semaine respectivement, $p=0,41$). Ce résultat diffère de ceux observés par Rottembourg et Aguera. En effet, Rottembourg met en évidence une augmentation de 34.6% de la dose de fer IV lors du passage de l'IS à l'ISS ($45,58 \pm 32,55$ mg/semaine et $61,36 \pm 30,98$ mg/semaine respectivement, $p=0,001$), et Aguera une diminution de 34.3% de la dose lors du passage de l'ISS à l'IS ($52,8 \pm 33,9$ mg/semaine et $34,7 \pm 31,8$ mg/semaine respectivement, $p<0,001$).

Pour l'ASE, nos résultats mettent en évidence une augmentation des doses lors du passage de l'IS à l'ISS de 28.7% ($40,73 \pm 27,49$ µg/semaine et $52,42 \pm 38,55$ µg/semaine respectivement, $p=0,002$). Or cette augmentation peut être estimée à 12.6% dans la cohorte suivie par Rottembourg (de $36,29$ µg/semaine à $40,86$ µg/semaine), et dans la cohorte suivie par Aguera, on relève une diminution de 11.8% de la dose lors du passage de l'ISS à l'IS ($30,6 \pm 23,6$ µg/semaine et 27 ± 21 µg/semaine respectivement, $p<0,001$).

Concernant les paramètres biologiques, nous observons un taux de ferritine et un CST plus bas lors de la période d'utilisation de l'ISS ; ce constat est également mis en évidence dans les cohortes suivies par Rottembourg et Aguera. Nous avons choisi d'étudier l'impact des transfusions malgré le faible nombre de patients transfusés car elles comportaient un intérêt clinique. Comme le nombre de patients transfusés était moins élevé en P2 ($p=0,02$), nous pouvons en déduire qu'ils étaient moins exposés aux risques liés à la transfusion (immunologiques, allergiques, infectieuses et de surcharges)(94).

Concernant l'impact économique du switch, nous pouvons comparer nos résultats avec ceux obtenus par Rottembourg, dans la mesure où, si l'on exclut le coût des transfusions, le périmètre des coûts pris en compte (fer IV et ASE) est similaire, ainsi que le point de vue adopté. Dans notre analyse comme dans celle de Rottembourg, les ASE représentent plus de 90% des coûts de prise en charge de l'anémie, et globalement, les coûts de prise en charge augmentent lors du passage de l'IS à l'ISS : +3.6% dans notre étude en excluant les transfusions, et +11.9% dans l'étude de Rottembourg. Pour les coûts d'ASE, les pourcentages d'évolution sont proches : +9.8% dans notre étude et +12.6% dans l'étude de Rottembourg, dans les deux cas par un effet quantité. En revanche pour le coût du fer IV, nous mesurons une diminution de 52.3% alors que Rottembourg évalue une augmentation de +5.8% lors du passage de l'IS à l'ISS. Ceci peut s'expliquer par le fait que dans notre étude, la diminution des coûts liés aux fers IV lors du switch est imputable à un effet prix (-52,3%) : en effet, le prix unitaire négocié de l'ISS est inférieur de 50% à celui de l'IS, et les doses hebdomadaires de fer IV par patient ne sont pas significativement différentes entre P1 et P2. Dans l'étude de Rottembourg, l'augmentation des coûts de fer IV (+5.8%) est

principalement imputable à un effet quantité (+34.6%), la différence de prix unitaire (tarifs) entre IS et ISS étant de l'ordre de 20%.

Les deux analyses de sensibilité de notre étude sont un atout par rapport aux études précédentes car elles prouvent la robustesse de nos résultats, ce qui est particulièrement important compte tenu des limites méthodologiques inhérentes au design de notre étude. L'analyse de sensibilité déterministe nous précise que le prix de l'ASE est la variable influençant majoritairement le CDMP, principalement le coût de l'époétine alfa. Ce résultat doit être rapproché de la forte fréquence d'administration de l'époétine alfa (77,5% des administrations totales toutes ASE confondues). A l'inverse le prix de methoxy polyéthylène glycol-époétine bêta et des culots globulaires influencent très peu le CDMP. Néanmoins, un prix de l'IS plus élevé et un prix d'époetine alfa plus bas peut inverser le résultat global en favorisant la prise en charge avec l'ISS. D'après l'analyse de sensibilité probabiliste, l'utilisation de l'IS est jugée moins onéreuse dans 66,7% des cas. Ce résultat obtenu sur 10 000 simulations permet de conforter les résultats observés.

IV.5. Conclusion de l'étude

Selon les résultats de notre étude menée au sein d'une population stable d'hémodialysés, l'IS et l'ISS présentent la même efficacité en termes de valeurs d'Hb. Toutefois, pour maintenir l'Hb dans les valeurs cibles, des doses d'ASE plus élevées sont nécessaires sous ISS versus IS. Enfin, sur le plan économique, l'analyse de minimisation des coûts réalisée suggère que le coût de la prise en charge de l'anémie est moindre sous IS versus ISS, et ce malgré un prix unitaire plus élevé de l'IS lors de notre étude.

Conclusion

Le traitement de l'anémie du patient insuffisant rénal chronique repose essentiellement sur la supplémentation en fer et sur l'administration d'agent stimulant l'érythropoïèse (ASE). L'utilisation du fer par voie injectable est recommandée chez les patients hémodialysés du fait de sa meilleure efficacité et tolérance par rapport au fer oral.

Les fers sucrose font partie des fers intraveineux commercialisés en France. Sur le marché français, coexistent le fer sucrose princeps (IS) et ses copies appelées « similaires » (ISS). En raison de leurs structures chimiques complexes, l'équivalence et l'interchangeabilité entre l'IS et ses similaires sont sources de nombreuses discussions scientifiques.

Tout d'abord, en tant que clinicien et pharmacien hospitalier nous nous sommes demandé si ce changement de médicament avait un impact sur le taux d'hémoglobine (Hb), les paramètres du bilan martial et la consommation d'ASE chez le patient hémodialysé. Enfin, si le choix d'un ISS, au prix unitaire potentiellement moins élevé que le princeps, était gage d'économie en termes de prise en charge globale.

Afin de répondre à toutes ces interrogations, nous avons mis en place une étude pharmaco-économique évaluant à la fois l'impact clinique et économique du switch de l'IS à l'ISS.

Dans la littérature, deux études médico-économiques sur l'interchangeabilité des fers sucrose IV ont déjà été publiées. La première, de Rottembourg J. *et al.*, a étudié le switch de l'IS vers l'ISS sur des paramètres cliniques et économiques et la deuxième, d'Aguera ML. *et al.*, a évalué seulement le versant clinique du changement de l'ISS vers l'IS.

Concernant l'impact clinique, nous avons mis en évidence que l'ISS est aussi efficace que l'IS sur le critère de jugement principal, le taux d'Hb. Cependant, malgré des doses hebdomadaires de fer identiques sous IS et ISS, nous observons une diminution des taux de ferritine et du CST ainsi qu'une augmentation des doses d'ASE avec l'ISS. Comparés aux données de la littérature, nos résultats concernant les doses d'ASE, les taux de ferritine et du CST sont similaires. Pour le taux d'Hb et les doses de fer IV nous obtenons des résultats différents. En effet, une diminution significative du taux d'Hb est identifiée dans la cohorte de patients de Rottembourg alors qu'une stabilité est observée dans notre cohorte et celle d'Aguera. Pour les doses de fer IV, nous mettons en évidence une stabilité sous IS et ISS alors qu'une augmentation sous ISS est observée par Rottembourg et Aguera.

Concernant l'impact économique, dans notre analyse comme dans celle de Rottembourg l'utilisation de l'ISS entraîne une augmentation des coûts de prise en charge de l'anémie (respectivement +3.6% et +11.9%) et les ASE représentent plus de 90% des coûts de prise en charge globale. Nous avons estimé un coût différentiel moyen biannuel par patient d'environ 14€. En effet, la baisse du coût de l'ISS (dû à son prix unitaire plus bas) et des transfusions est largement compensée par l'augmentation du coût des ASE. Enfin, les deux analyses de sensibilité menées dans notre étude sont un atout par rapport aux études de Rottembourg et d'Aguera car elles prouvent la robustesse de nos résultats économiques et nous permettent de déterminer les variables influençant majoritairement le résultat. Elles ont mis en évidence que le prix des ASE (particulièrement le coût de l'époétine alfa) influençait majoritairement le coût différentiel moyen par patient et que l'utilisation de l'IS était jugée efficiente dans 66,7% des cas. Néanmoins, un prix d'IS plus élevé et un prix d'époétine alfa plus bas pouvait inverser le résultat global en favorisant l'utilisation de l'ISS.

Notre étude conclut donc, tout comme les données de la littérature, à une déstabilisation du bilan martial, une augmentation des doses d'ASE et un surcoût de la prise en charge globale de l'anémie chez les patients hémodialysés chroniques traités par ISS comparativement à l'IS. En complément de ces résultats, les analyses de sensibilité associées nous ont permis de déterminer la stratégie médicamenteuse la plus efficiente pour notre cohorte de patients hémodialysés.

Depuis 2011, le laboratoire du fer sucrose princeps commercialise le ferrique carboxymaltose (FCM-Ferinject®). Comparativement aux fers sucrose, ce nouveau fer injectable a été évalué comme n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu en termes d'efficacité et de tolérance mais présente un intérêt pratique du fait des perfusions courtes et peu nombreuses. Toutefois son prix unitaire facial élevé, limite son utilisation à des indications ciblées validées par la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux de l'établissement. A la lumière des résultats de notre étude de minimisation des coûts, il serait également intéressant de mener une analyse pharmaco-économique entre le fer sucrose et le FCM afin de déterminer la stratégie la plus efficiente.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé - Maladie rénale chronique de l'adulte - Parcours de soins [Internet]. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506285/fr/maladie-renale-chronique-de-l-adulte-parcours-de-soins
2. Jungers P, Man NK, Joly D, Legendre C. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Lavoisier; 2011. 337 p.
3. CKD EVALUATION & MANAGEMENT | KDIGO [Internet]. [cité 27 nov 2016]. Disponible sur: <http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>
4. ESRD Incidence Study Group, Stewart JH, McCredie MRE, Williams SM. Geographic, ethnic, age-related and temporal variation in the incidence of end-stage renal disease in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998-2002. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* août 2006;21(8):2178-83.
5. Programme REIN - Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 27 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>
6. Haute Autorité de Santé - Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France [Internet]. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1775180/fr/evaluation-medico-economique-des-strategies-de-prise-en-charge-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france
7. Insuffisance rénale [Internet]. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/insuffisance-renale>
8. OMS | Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité [Internet]. WHO. [cité 21 août 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/fr/>
9. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt K-U, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mai 2004;19 Suppl 2:ii1-47.
10. KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mai 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
11. Locatelli F, Covic A, Eckardt K-U, Wiecek A, Vanholder R, ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2009;24(2):348-54.
12. ANEMIA IN CKD | KDIGO [Internet]. [cité 21 déc 2016]. Disponible sur: <http://kdigo.org/home/guidelines/anemia-in-ckd/>
13. Janus N, Launay-Vacher V. Complication de l'insuffisance rénale chronique: l'anémie et ses traitements. *J Pharm Clin.* 2011;30(4):229-234.
14. Fievet P, Brazier F. Fer, hepcidine et insuffisance rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique.* avr 2011;7(2):86-91.
15. Hsu C -y. Iron Status and Hemoglobin Level in Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 1 nov 2002;13(11):2783-6.
16. Arlet J-B, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer : indications, limites et modalités. *Rev Médecine Interne.* janv 2013;34(1):26-31.
17. Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ*

Program. 2015;2015:14-8.

18. Les symptômes et le diagnostic de l'anémie [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/anemie/symptomes-diagnostic>
19. Rostoker G, Hummel A, Chantrel F, Ryckelynck J-P. Actualités sur la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale du dialysé. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 juill 2014;10(4):221-7.
20. Espanel C, Kafando E, Hérault B, Petit A, Herault O, Binet C. Anémies ferriprives : signes d'appel, diagnostic et prise en charge. *Transfus Clin Biol*. mai 2007;14(1):21-4.
21. FMPMC-PS - Hématologie - Niveau DCEM3 [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/hemato/POLY.Chp.10.html>
22. Razavian M, Heeley EL, Perkovic V, Zoungas S, Weekes A, Patel AA, et al. Cardiovascular risk management in chronic kidney disease in general practice (the AusHEART study). *Nephrol Dial Transplant*. 1 avr 2012;27(4):1396-402.
23. Netgen. Risque cardiovasculaire dans l'insuffisance rénale chronique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2427/22836>
24. Finkelstein FO, Story K, Firanek C, Mendelssohn D, Barre P, Takano T, et al. Health-Related Quality of Life and Hemoglobin Levels in Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 janv 2009;4(1):33-8.
25. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol*. 15 juill 1989;64(3):222-4.
26. Nellesen E, Pierard L. Anémie et insuffisance cardiaque. *Rev Médicale Liège*. 2006;61(3):154-8.
27. Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure. *Circulation*. 13 juill 2004;110(2):149-54.
28. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510970101470X>
29. Ds S, D W, M B, J T, D S, G K, et al. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin Nephrol*. juill 2002;58 Suppl 1:S37-45.
30. Haute Autorité de Santé - Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse - Fiche BUM [Internet]. [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1647165/fr/anemie-chez-l-insuffisant-renal-comment-utiliser-les-agents-stimulant-l-erythropoiese-fiche-bum
31. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Nephron*. 1998;79(3):299-305.
32. Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafer U. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. nov 2008;52(5):897-906.
33. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, Longo F, Fop F, Thea A, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int*. 1 mars 2004;65(3):1091-8.
34. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C, et al. Hemodialysis-associated Hemosiderosis in the Era of Erythropoiesis-stimulating Agents: A MRI Study. *Am J Med*. oct 2012;125(10):991-999.e1.
35. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, (ANSM). Traitement de



l'anémie des hémodialysés par solutions de fer IV : l'ANSM rappelle la nécessité de respecter les schémas posologiques de l'AMM; 2012 [Point d'information du 18/02/2012]. [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Traitement-de-l-anemie-des-hemodialyses-par-solutions-de-fer-IV-l-ANSM-rappelle-la-necessite-de-respecter-les-schemas-posologiques-de-l-AMM-Point-d-information>

36. Haute Autorité de Santé - Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer - Rapport d'évaluation [Internet]. [cité 27 nov 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051506/fr/choix-des-examens-du-metabolisme-du-fer-en-cas-de-suspicion-de-carence-en-fer-rapport-d-evaluation

37. Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J. [Advances in iron metabolism: a transition state]. *Rev Med Interne*. avr 2005;26(4):315-24.

38. Nathanson S, Deschênes G, Bensman A. Les outils biochimiques et hématologiques de l'exploration du métabolisme du fer. *Arch Pédiatrie*. 1 nov 1999;6(11):1199-204.

39. Wagner A. Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. *Rev L'Acomen*. 2000;6:23-7.

40. Paubelle É, Herbaux C. Le fer en hématologie. *Hématologie*. 1 mai 2013;19(3):234-40.

41. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. 2016 [cité 29 mai 2016]. Disponible sur: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologiecellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/43-metabolisme-du-fer-chez-lhomme>

42. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 7 oct 2009;15(37):4617-26.

43. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(suppl 2):S93-S98.

44. Haute Autorité de Santé - MONOVER (fer isomaltoside 1000), fer par voie injectable [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2736204/fr/monover-fer-isomaltoside-1000-fer-par-voie-injectable

45. Résumé des caractéristiques du produit FERINJECT 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion [Internet]. ANSM. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60960624&typedoc=R&ref=R0301677.htm>

46. Résumé des caractéristiques du produit MONOVER 100 mg/ml, solution injectable/pour perfusion [Internet]. ANSM. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60717355>

47. Résumé des caractéristiques du produit VENOFER 20 mg/ml, solution injectable (IV) [Internet]. ANSM. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60080232&typedoc=R&ref=R0294849.htm>

48. VIDAL - FERRISAT 50 mg/ml sol inj p perf - Fiche abrégée [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/ferrisat-83205.htm>

49. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Ther Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):177-184.

50. Charytan C, Bernardo MV, Koch TA, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard medical care in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease: a randomized, active-controlled, multi-center study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. avr 2013;28(4):953-64.

51. Calvet X, Ruiz MÀ, Dosal A, Moreno L, López M, Figuerola A, et al. Cost-Minimization Analysis Favours Intravenous Ferric Carboxymaltose over Ferric Sucrose for the Ambulatory Treatment of Severe Iron Deficiency. *Postma M, éditeur. PLoS ONE*. 21 sept 2012;7(9):e45604.

52. Bhandari S. Update of a comparative analysis of cost minimization following the introduction

- of newly available intravenous iron therapies in hospital practice. *Ther Clin Risk Manag.* déc 2011;501.
53. Brock E, Braunhofer P, Troxler J, Schneider H. Budget impact of parenteral iron treatment of iron deficiency: methodological issues raised by using real-life data. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* déc 2014;15(9):907-16.
 54. Maniadakis N, Kourlaba, Goumenos, Konstantoulakis, Maniadakis N. Economic evaluation of intravenous iron treatments in the management of anemia patients in Greece. *Clin Outcomes Res.* mai 2012;127.
 55. Rottembourg J, Rostoker G. Utilisation des dérivés injectables du fer au cours de la maladie rénale chronique : intérêts, limites et conseils pour un bon usage. *Néphrologie Thérapeutique.* déc 2015;11(7):531-42.
 56. Bhandari S, Kalra PA, Kothari J, Ambühl PM, Christensen JH, Essaian AM, et al. A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer®) compared with iron sucrose (Venofer®) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* sept 2015;30(9):1577-89.
 57. Haute Autorité de Santé - FERINJECT [Internet]. [cité 26 oct 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024183/fr/ferinject
 58. EMA committee for Medicinal Products for human Use (CHMP) (2011) Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. EMA/CHMP/SWP1000094/2011.
 59. FDA (2012) Draft guidance on iron sucrose bioequivalence.
 60. Schellekens H, Klinger E, Mühlebach S, Brin J-F, Storm G, Crommelin DJA. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol.* févr 2011;59(1):176-83.
 61. Prashberger M, Cornelius C, Schitegg M, Goldenberg H, Scheiber-Mojdehkar B, Sturm B. Bioavailability and stability of intravenous iron sucrose originator versus generic iron sucrose AZAD. *Pharm Dev Technol.* 17 févr 2015;20(2):176-82.
 62. Eduardo Toblli J, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Comparison of oxidative stress and inflammation induced by different intravenous iron sucrose similar preparations in a rat model. *Inflamm Allergy-Drug Targets Former Curr Drug Targets-Inflamm Allergy.* 2012;11(1):66-78.
 63. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations. *Arzneimittelforschung.* 2009;59(4):176-90.
 64. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Differences between the original iron sucrose complex Venofer® and the iron sucrose similar Generis®, and potential implications. *Port J Nephrol Hypert.* 2009;23(1):53-63.
 65. Clark C. La réglementation des molécules complexes. *J Pharm Clin.* 2011;30(2):75-82.
 66. Rottembourg J, Kadri A, Leonard E, Dansaert A, Lafuma A. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? *Nephrol Dial Transplant.* 1 oct 2011;26(10):3262-7.
 67. Agüera ML, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Garcia-Montemayor VE, Canton P, Soriano S, et al. Efficiency of Original versus Generic Intravenous Iron Formulations in Patients on Haemodialysis. *PloS One.* 2015;10(8):e0135967.
 68. Stein J, Dignass A, Chow KU. Clinical case reports raise doubts about the therapeutic equivalence of an iron sucrose similar preparation compared with iron sucrose originator. *Curr Med Res Opin.* févr 2012;28(2):241-3.
 69. Fagnoni P, Nerich V, Armoiry X, Woronoff Lems MC. Evaluation Médico-économique des produits de santé. Guide pratique à l'usage des professionnels de santé hospitaliers. 1ère. Mylan; 2015. (les thématiques).

70. Haute Autorité de Santé - Commission Évaluation Économique et de Santé Publique [Internet]. [cité 11 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique
71. Haute Autorité de Santé - Evaluation & Recommandation > Évaluation Médico-économique - Portail - Évaluation Médico-économique [Internet]. [cité 5 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1250026/en/evaluation-medico-economique
72. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press; 2015. 461 p.
73. Jolicoeur LM, Jones-Grizzle AJ, Boyer JG. Guidelines for performing a pharmacoeconomic analysis. *Am J Hosp Pharm*. juill 1992;49(7):1741-7.
74. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA*. 24 nov 1989;262(20):2879-86.
75. Woronoff Lems M-C, Limat S, Husson M-C. *Approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie*. 2000.
76. Haute Autorité de Santé - Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. [cité 12 déc 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has
77. Liljas B. How to calculate indirect costs in economic evaluations. *PharmacoEconomics*. janv 1998;13(1 Pt 1):1-7.
78. Brennan A, Akehurst R. Modelling in health economic evaluation. What is its place? What is its value? *PharmacoEconomics*. mai 2000;17(5):445-59.
79. Heitjan DF, Moskowitz AJ, Whang W. Problems with interval estimates of the incremental cost-effectiveness ratio. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. mars 1999;19(1):9-15.
80. Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. sept 1990;10(3):212-4.
81. Jeantet M, Lopez A, Destais N. *Évaluation médico-économique en santé*. Paris : Inspection générale des affaires sociales-Rapport 2014-066R. 2014.
82. O'Hagan A, McCabe C, Akehurst R, Brennan A, Briggs A, Claxton K, et al. Incorporation of uncertainty in health economic modelling studies. *PharmacoEconomics*. 2005;23(6):529-36.
83. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med*. 31 mars 1977;296(13):716-21.
84. Haute Autorité de Santé - Dépistage de l'infection par le VIH en France : stratégies et dispositif de dépistage [Internet]. [cité 5 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_866949/en/hiv-infection-screening-in-france-screening-strategies
85. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation: a practical approach. *Med Decis Making*. 1985;5(2):157-177.
86. Goodacre S. Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care. *BMJ*. 31 janv 2004;328(7434):254-0.
87. Briggs AH, O'Brien BJ, Blackhouse G. Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:377-401.
88. Legifrance. Article L1121-1. Principes généraux relatif aux recherches impliquant la personne humaine [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000032722870&idSectionTA=LEGISCTA000032722874&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170629>
89. Arrêté du 22 décembre 2015 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des

produits sanguins labiles | Legifrance [Internet]. [cité 11 déc 2016]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/12/22/AFSS1532121A/jo>

90. European Medicines Agency - Find medicine - Aranesp [Internet]. [cité 11 déc 2016].
Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000332/human_med_000651.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

91. Donck J, Gonzalez-Tabares L, Chanliau J, Martin H, Stamatelou K, Manamley N, et al. Preservation of anemia control and weekly ESA dosage after conversion from PEG-Epoetin beta to darbepoetin alfa in adult hemodialysis patients: the TRANSFORM study. *Adv Ther.* nov 2014;31(11):1155-68.

92. Carrera F, Burnier M. Use of darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic considerations. *NDT Plus.* janv 2009;2(Suppl 1):i9-17.

93. Choi P, Farouk M, Manamley N, Addison J. Dose conversion ratio in hemodialysis patients switched from darbepoetin alfa to PEG-epoetin beta: AFFIRM study. *Adv Ther.* nov 2013;30(11):1007-17.

94. Swiech A, Ausset S. Les produits sanguins labiles en 2016. *Médecine Intensive Réanimation.* 1 sept 2016;25(5):475-83.

Annexes

Annexe 1. Résumé présenté en communication orale et écrite au symposium European Society of Clinical Pharmacy – 5,6 et 7 octobre 2016 – Oslo– Norvège	65
Annexe 2. Résumé présenté en communication écrite au congrès International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – du 29 octobre au 2 novembre 2016 – Vienne – Autriche	66



Annexe 1. Résumé présenté en communication orale et écrite au symposium European Society of Clinical Pharmacy – 5,6 et 7 octobre 2016 – Oslo– Norvège

Comparative effectiveness between original and similar intravenous iron sucrose preparations in hemodialysis patients

C. Porteils*¹, S. Oses¹, M. Bourdoncle¹, D. Sémély¹, A. Pagès¹, M. Parmier¹, I. Labadens¹, B. Juillard-Condât¹, A. DelBello¹

¹Toulouse University Hospital Center, Toulouse, France, TOULOUSE, France

Background and Objective: Anemia is a common comorbidity of chronic kidney disease. Intravenous (IV) iron is used when oral iron formulation became insufficient or to reduce the use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in hemodialysis (HD) patients. The lack of generic group for IV iron sucrose (IS) preparations leads to a controversial issue about their clinical effectiveness. In this study, we evaluated the effectiveness of original IS compared to IS similar (ISS) in HD patients.

Setting and Method: A retrospective monocentric observational cohort study was conducted from 01/09/2014 to 31/08/2015, in a stable HD population to compare IS and ISS. The follow-up periods lasted 24 weeks and were separated by a one-month wash-out period. Original IS and ISS were administered respectively during the first (P1) and the second (P2) periods. The comparisons were performed using the paired Student's t-test or the paired Wilcoxon test for continuous data and the Fisher's exact test for categorical data.

Main outcome measures: The main endpoint was the difference in haemoglobin (Hb) levels between P1 and P2 per patient. Anemia parameters (serum iron, serum ferritin, transferrin saturation ratio), the number of transfused patients, the doses of IV IS and the doses of erythropoiesis stimulating agents (ESAs) were compared before and after the switch from IS to ISS, as secondary endpoints.

Results: A total of 105 patients were included. There was no significant difference in mean Hb value between P1 and P2 (6.78 ± 0.63 mmol/L versus 6.79 ± 0.59 mmol/L $p=0.97$). Anemia parameters were significantly different between P1 and P2 (mean serum ferritin, serum transferrin and transferrin saturation ratio) with $p < 0.0001$, except to the mean serum iron. The mean monthly dose of IV iron per patient and the mean dose of ESAs were respectively in P1 and in P2: 248.31 ± 159.18 mg versus 259.74 ± 158.92 mg ($p=0.39$) and 0.46 ± 0.50 UI/kg/week versus 0.59 ± 0.60 UI/kg/week ($p=0.005$). Transfusions occurred less frequently in P1 than in P2 ($p=0.02$).

Conclusion: This study showed that ISS was as effective as original IS regarding Hb levels. However anemia parameters appeared to be in favor of IS; the mean dose of ESAs seemed to be higher after switching from IS to ISS. These outcomes should be further explored using prospective comparative clinical studies.

Annexe 2. Résumé présenté en communication écrite au congrès International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – du 29 octobre au 2 novembre 2016 – Vienne – Autriche

COST-OUTCOME ANALYSIS OF DIFFERENT INTRAVENOUS IRON SUCROSE PREPARATIONS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Bourdoncle M, Sémély D, Portails C, Oses S, Pagès A, Labadens I, Parmier M, Juillart-Condât B, Del Bello A
Toulouse University Hospital Center, TOULOUSE, France

OBJECTIVES: Intravenous (IV) iron and erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) are used in the management of anemia in hemodialysis (HD) patients. The interchangeability of IV iron sucrose (IS) preparations is questioned in the literature. We evaluated the outcome and the cost of switching from an original IS to a IS similar (ISS).

METHODS: A cost outcome analysis was conducted from a French hospital perspective. A 1-year time horizon was used. A monocentric sequential observational study in stable hemodialysis (HD) patients compared two 5.5-month periods, separated by a wash-out period during one month. Original IS and ISS were administered respectively during the first (P1) and the second (P2) periods. Clinical outcomes were assessed by anemia parameters, number of transfused patients and doses of ESA and IV irons. The main endpoint was the difference of hemoglobin (Hb) levels between P1 and P2. Anemia-related treatment acquisition costs were considered. A nonparametric bootstrap method assessed the robustness of results.

RESULTS: A total of 105 patients were included in this cohort. Mean hemoglobin level was 10.93 ± 1.01 g/dL during P1 and 10.94 ± 0.95 g/dL during P2 ($p=0.97$). The monthly average dose of IV iron per patient was 248.31 ± 158.18 mg/month in P1 and 259.74 ± 158.92 mg/month in P2 ($p=0.39$). The mean dose of ESA was 0.46 ± 0.51 UI/kg/week in P1 and 0.59 ± 0.60 UI/kg/week in P2 ($p= 0.005$). Nine and 8 patients were transfused respectively in P1 and P2 ($p=0.02$). The mean cost-difference per patient between P1 and P2 was + 14.11 €. Anemia-related treatment acquisition costs were higher in P2 in 100% of simulations.

CONCLUSIONS: In this population, ISS was as effective as original IS based on the main endpoint but was not cost-saving. Further investigation with a longer time horizon is needed.



Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Evaluation médico-économique entre le fer sucrose princeps et le fer sucrose similaire chez des patients hémodialysés chroniques au CHU de Toulouse

Le fer injectable (IV) et les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) sont utilisés dans la prise en charge de l'anémie des patients hémodialysés. Dans la littérature, l'interchangeabilité entre le fer sucrose princeps (IS) et ses similaires (ISS) est discutée. Notre étude monocentrique séquentielle observationnelle a évalué l'impact clinique et économique du changement de l'IS à l'ISS chez les patients hémodialysés d'un hôpital français. La période de suivi a duré 24 semaines du 01/09/2014 au 31/08/2015 (IS durant la 1^{ère} période P1 et ISS durant la 2^{ème} période P2) avec un mois de wash-out. Le critère de jugement principal était le taux d'hémoglobine (Hb) moyen par patient. Les doses de fer IV et d'ASE ainsi que leurs coûts étaient évalués. Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de prouver la robustesse des résultats. Ont été inclus dans l'étude 105 patients. Le taux moyen d'Hb était de $10,93 \pm 1,01$ g/dL en P1 et de $10,94 \pm 0,95$ g/dL en P2 ($p=0,92$). Les doses de fer IV par patient étaient de $56,90 \pm 20,83$ mg/semaine en P1 et de $59,52 \pm 2,08$ mg/semaine en P2 ($p=0,41$). Les doses d'ASE étaient de $40,73 \pm 27,49$ µg/semaine en P1 et de $52,42 \pm 38,55$ µg/semaine en P2 ($p=0,002$). Le coût différentiel moyen par patient entre P1 et P2 était de +14,11€. Ce coût différentiel était majoritairement influencé par le prix de l'époétine alfa et de l'IS. L'IS est jugé efficace dans 66,7% des cas. Sur le taux d'Hb, l'ISS a été évalué aussi efficace que l'IS. D'un point de vue économique, notre étude de minimisation des coûts suggère que l'utilisation de l'ISS est coût-efficace dans seulement 33,3% des cas.

Mots-clés : fer sucrose, fer sucrose similaire, hémodialyse, insuffisance rénale chronique, carence martiale, étude de coût minimisation.

Cost-minimization analysis between iron sucrose and iron sucrose similar in hemodialysis patients in Toulouse CHU

Intravenous (IV) iron and erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) are used in the management of anemia in hemodialysis (HD) patients. In the literature, the interchangeability of IV iron sucrose (IS) preparations is debated. We evaluated the effectiveness and the cost of switching from an original IS to an IS similar (ISS) in HD patients. A monocentric sequential observational retrospective analysis was conducted in a French hospital from 09/01/2014 to 08/31/2015. Each follow-up period lasted 24 weeks (IS in the first period, P1; and ISS in the second period, P2) with a one-month wash-out period. The primary endpoint was the difference in hemoglobin (Hb) levels between P1 and P2 per patient. Clinical and economic outcomes were doses of ESAs and IV iron. Probabilistic and deterministic sensitivity analyses were used to assess the robustness of results. A total of 105 patients were included. The mean Hb level was 10.93 ± 1.01 g/dL during P1 and 10.94 ± 0.95 g/dL during P2 ($p=0.92$). The mean dose of IV iron per patient was 56.90 ± 20.83 mg/week in P1 and 59.52 ± 2.08 mg/week in P2 ($p=0.41$). The mean dose of ESAs (expressed in µg of darbepoetin alfa) was 40.73 ± 27.49 µg/week in P1 and 52.42 ± 38.55 µg/week in P2 ($p=0.002$). The average differential cost per patient between P1 and P2 was + €14.11. The model favored the use of IS in 66.7% of cases. The most important factors influencing this mean cost-difference per patient were the price of epoetin alfa and IS. In stable HD patients, IS and ISS have the same efficacy in terms of Hb values. The present cost minimization analysis suggests the use of ISS was cost-effective in 33.3% of cases.

Keywords : iron sucrose, iron sucrose similar, hemodialysis, chronic kidney disease, iron deficiency, cost minimization analysis.

