

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
1^{er} avril 2015****TARDYFERON B9, comprimé pelliculé****B/30 (plaquette thermoformée PVC – aluminium) (CIP : 34009 329 181 9 5)**

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	fer élément 50 mg (sous forme de sulfate ferreux) acide folique 0,35 mg
Code ATC (2014)	B03AD3 (antianémique : fer en association avec l'acide folique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré. Il ne doit pas être utilisé dans la prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN : spina bifida...) »

SMR	Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
Place dans la stratégie thérapeutique	Cette association de fer et d'acide folique n'a pas de place dans la stratégie de prévention de la carence martiale au cours des deux derniers trimestres de la grossesse.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date d'AMM initiale (procédure nationale) : 2/09/1986. Rectificatifs d'AMM : <ul style="list-style-type: none">- 21/01/2014 : modification des sections 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables ;- 15/04/2014 : modification des sections 4.1 Indications thérapeutiques et 4.2 Posologie et mode d'administration.
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament non soumis à prescription médicale

Classement ATC	2014 B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03A Préparation martiale B03AD Fer en association avec l'acide folique B03AD03 sulfate ferreux
----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 par arrêté publié au JO du 05/05/2009.

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription rendu par la Commission, l'AMM de TARDYFERON B9 a été modifiée à la demande du laboratoire. En Avril 2014, l'ANSM a ainsi validé des modifications du RCP portant sur le schéma posologique d'administration et sur l'indication thérapeutique :

- le RCP préconise désormais la prise de TARDYFERON B9 **pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois) et non plus à partir de la 24^{ème} semaine,**
- le libellé d'indication thérapeutique précise que cette spécialité **ne doit pas être utilisée dans la prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural** (AFTN : spina bifida...).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré.

Ne doit pas être utilisé dans la prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN : spina bifida...). »

03.2 Posologie

« 1 comprimé par jour 50 mg de fer élément et 350 µg d'acide folique pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois).

Avaler le comprimé en entier. Ne pas sucer, croquer ou garder le comprimé dans la bouche.

A prendre avec un grand verre d'eau, de préférence avant les repas mais l'horaire de la prise est à adapter en fonction de la tolérance digestive.»

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

Conformément à son indication, TARDYFERON B9 ne peut être proposé que pour prévenir une carence à la fois en fer et en acide folique de la femme enceinte, quand un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré.

Il n'existe pas d'autre association fixe de fer et d'acide folique ayant cette indication.

Des spécialités à base de fer seul indiquées dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte sont disponibles :

NOM Laboratoire exploitant	Indications	Posologie en traitement préventif chez la femme enceinte	SMR
Spécialités à base de fer seul			
ASCOFER 33 mg, gélules TRADIPHAR	- Anémie par carence martiale. - Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.	De l'ordre de 50 mg de fer métal par jour , soit 1 à 2 gélules par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois).	Traitement anémie : Important Traitement préventif carence : Important uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive, ayant une carence martiale objectivée
FUMAFER 66 mg, comprimé pelliculé SANOFI-AVENTIS FRANCE		1 comprimé par jour , pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois).	
INOFER 100 mg, comprimé pelliculé LISAPHARM		1 à 2 comprimés par jour , pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois).	
FUMAFER 33 mg/1 g, poudre orale SANOFI-AVENTIS FRANCE	- Anémie par carence martiale. - Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte , du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée.	De l'ordre de 50 mg de fer métal par jour , soit 1 à 2 cuillères par jour, pendant les deux derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois).	
FERROSTRANE 0,68 pour cent, sirop TEOFARMA SRL			
TARDYFERON 80 mg, comprimé enrobé PIERRE FABRE MEDICAMENT	- Anémie par carence martiale. - Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré.	1 comprimé par jour ou tous les 2 jours pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois).	

* Avis de renouvellement d'inscription rendus en 2013.

A titre d'information :

Aucune des spécialités disponibles à base d'acide folique seul (0,4 mg ou 5 mg) ne dispose d'une AMM dans le traitement préventif de la carence en folates au cours de la grossesse. Selon les spécialités, les indications chez la femme enceinte se limitent à la prévention des anomalies de fermetures du tube neural (AFTN) ou au traitement de la carence en folates. Les spécialités remboursables sont les suivantes :

NOM Laboratoire exploitant	Indications	Posologie	SMR
Spécialités à base d'acide folique seul			
SPECIAFOLDINE 0,4 mg, comprimé SANOFI-AVENTIS FRANCE	- Désir de grossesse: prévention primaire des risques d'Anomalies embryonnaires de Fermeture du Tube Neural (AFTN: spina bifida...) chez toutes les femmes à l'exception de celles ayant un antécédent (personnel ou familial) d'AFTN ou traitées par certains anti-épileptiques pour lesquelles un autre dosage est recommandé.	1 comprimé par jour. Pour être efficace, la supplémentation doit être périconceptionnelle: elle doit couvrir au moins les 4 semaines qui précèdent la conception et les 8 semaines qui suivent celle-ci.	Important
ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé CCD	- Grossesse: prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes sans antécédent particulier et qui désirent concevoir. - Carence en acide folique	La posologie journalière est de 1 comprimé par jour. Pour être efficace, la prévention doit être entreprise 4 semaines avant la conception et se poursuivre 8 semaines après celle-ci.	Important
SPECIAFOLDINE 5 mg, comprimé SANOFI-AVENTIS FRANCE	- Anémies macrocytaires par carence en acide folique. - Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine. - Carences d'apport: malnutrition, éthyilisme. - Grossesse, en cas de carence prouvée. Chez les femmes ayant déjà eu des enfants porteurs d'anomalies de la fermeture du tube neural (spina bifida), certains auteurs ont constaté qu'une supplémentation folique périconceptionnelle de 5 mg par jour dans le mois qui précède et les 3 mois qui suivent la conception diminuait la récurrence du risque malformatif pour les grossesses ultérieures. Néanmoins, le diagnostic anté-natal à la recherche de ce type de malformation reste indispensable.	Les posologies journalières sont comprises entre 5 et 15 mg, soit 1 à 3 comprimés par jour. Grossesse, en cas de carence prouvée.	Important

04.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas d'autre association fixe contenant du fer et de l'acide folique.

Aucune association libre des spécialités de fer et d'acide folique disponibles ne permet d'obtenir l'équivalent de TARDYFERON B9 en termes de dosage et d'indication.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	19 novembre 1999 (renouvellement d'inscription)
Indication	« Traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré »
SMR (libellé)	<p>L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif. L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est importante. Cette spécialité est un médicament de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité. Cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique compte tenu de la fréquence de l'affection à laquelle elle est destinée, de sa gravité et de son coût.</p> <p>Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	20 février 2008 (renouvellement d'inscription)
Indication	« Traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré »
SMR (libellé)	<p>Compte tenu de périodes de prescription différentes de l'acide folique et de la supplémentation en fer au cours de la grossesse, la commission ne voit pas l'intérêt de cette association dans la pratique habituelle.</p> <p>Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans l'indication de l'A.M.M.</p>

06.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude clinique évaluant spécifiquement TARDYFERON B9 dans son indication n'a été réalisée depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription.

Le laboratoire a fourni les données publiées de différentes études ou méta-analyses ayant évalué les effets d'une supplémentation en fer et acide folique à titre préventif chez des femmes pendant leur grossesse :

- Trois méta-analyses^{1,2,3} ayant évalué les effets sur la mère et/ou sur le nouveau-né, sur des paramètres cliniques et/ou hématologiques, d'une supplémentation quotidienne en fer, seul ou en association à l'acide folique.
- Une étude⁴ clinique randomisée ayant évalué les effets sur les paramètres hématologiques maternels d'une supplémentation quotidienne en fer et en acide folique ;
- Une étude clinique randomisée en cluster⁵ ayant comparé les effets sur la mère et le nouveau-né d'une supplémentation quotidienne en fer et acide folique et d'une supplémentation en acide folique seul. En raison du choix du comparateur, cette étude ne sera pas détaillée dans le présent avis ;
- Trois études épidémiologiques^{6,7,8}, réalisées à partir des résultats d'enquêtes rétrospectives menées en Afrique sub-saharienne et en Indonésie, ayant évalué l'impact de cette supplémentation sur la mortalité néonatale. En raison de leurs limites méthodologiques, et notamment au manque de données sur les posologies et schémas d'administration de cette supplémentation, ces études ne seront pas décrites dans cet avis.

Méta-analyse Cochrane (2012)

La méta-analyse Cochrane de 2009² a été mise à jour en 2012, donnant lieu à deux nouvelles revues Cochrane : l'une ayant évalué la supplémentation quotidienne en fer⁹ (seul ou en association à l'acide folique) et l'autre la supplémentation hebdomadaire¹⁰. Seule la première sera décrite puisque conforme au schéma d'administration en vigueur de l'AMM de TARDYFERON B9. L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer les effets sur la mère et le nouveau-né d'une supplémentation quotidienne en fer au cours de la grossesse, seul ou en association à l'acide folique ou à d'autres vitamines et minéraux.

Les critères principaux d'évaluation étaient biologiques et cliniques :

¹ Yakoob M et al. Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy -BMC Public Health 2011; 11 (Suppl 3) : S21.

² Peña-Rosas JP et al. Effects and safety of preventive oral iron or iron + folic acid supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2009 7;(4).

³ Haider BA et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013 ; 346:f3443.

⁴ Lee JI et al. Effect of time initiation and dose of prenatal iron and folic acid supplementation on iron and folate nutriture of Korean women during pregnancy. Am J Clin Nutr 2005; 82: 843-9.

⁵ Zeng L et al. Impact of micronutrient supplementation during pregnancy on birth weight, duration of gestation, and perinatal mortality in rural western China : double blind cluster randomised controlled trial. BMJ 2008; 337; a2001.

⁶ Titaly CR, Dibley MJ, Roberts CL et al. Iron and folic acid supplements and reduced early neonatal deaths in Indonesia. Bull World Health Organ 2010; 88 : 500-508.

⁷ Dibley MJ et al. Iron and folic acid supplements in pregnancy improve child survival in Indonesia. Am J Clin Nutr 2012; 95 : 220-30.

⁸ Titaly CR, Dibley MJ, Roberts CL et al. Combined iron/folic acid supplements and malaria prophylaxis reduce neonatal mortality in 19 sub-Saharan African countries. Am J Clin Nutr 2010; 92 : 235-43.

⁹ Peña-Rosas JP et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub4.

¹⁰ Pena-Rosas JP et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012 ; 7 : CD009997.

- paramètres maternels : anémie à terme (Hb < 110 g/L à ≥ 37 semaines de grossesse), carence martiale à terme, anémie par carence martiale à terme, mortalité (en cours de grossesse ou dans les 42j suivant la fin), anémie sévère au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre (Hb < 70 g/L), infections.
- paramètres relatifs au nourrisson : faible poids de naissance (< 2500g), poids de naissance, naissance prématurée (< 37 semaines de grossesse), mortalité néonatale (jusqu'à 28 jours après l'accouchement), anomalies congénitales.

Cette méta-analyse prévoyait notamment de comparer les effets d'un traitement par l'association fer + acide folique versus l'absence de traitement ou un placebo. Parmi les 60 études randomisées incluses, seules 8 ont été retenues par les auteurs pour cette comparaison. Selon ces études, la dose de fer élément administrée a été comprise entre 30 à 240 mg/j, dans une étude elle a été de 900 mg/j. La dose d'acide folique a été comprise entre 0,175 et 5 mg/j. La supplémentation a été administrée en association libre ou fixe, et instaurée entre 12 et 28 semaines de grossesse. Seules 2 études mentionnaient comme critère d'inclusion l'absence d'anémie maternelle.

Résultats :

Le risque d'anémie maternelle à terme a été inférieur dans le groupe ayant reçu du fer associé à l'acide folique comparativement au groupe sans traitement (3 études, n=346, 7,2% versus 28,3% ; RR = 0,34 ; IC95% [0,21 ; 0,54])¹¹, de même que le risque de carence martiale maternelle à terme (1 étude, n=131, 3,6% versus 15% ; RR = 0,24 ; IC95% [0,06 ; 0,99]). Il n'a pas été observé de différence sur les autres critères maternels évalués.

Concernant le nouveau-né, une faible différence en faveur de l'association fer + acide folique comparativement à l'absence de traitement a été observée sur le poids de naissance (57,73 g ; IC95% [7,66 ; 107,79] ; 2 études, n=1311). Il n'a pas été observé de différence sur les autres critères évalués chez le nourrisson.

En conclusion, les auteurs soulignent que relativement peu d'études ont évalué les effets préventifs chez la femme enceinte et le nouveau-né d'un traitement par l'association fer + acide folique au cours de la grossesse. Ils concluent néanmoins que l'impact positif de ce traitement sur les paramètres hématologiques maternels est bien établi, tandis que ses effets sur le nouveau-né ont été moins bien démontrés.

Cette méta-analyse a par ailleurs comparé l'efficacité d'une supplémentation en fer seul versus l'absence de supplémentation. Concernant en particulier le risque d'anémie maternelle à terme, il a été inférieur chez les femmes recevant du fer par rapport à celles non supplémentées (12,5% versus 34,3% ; RR = 0,29 ; IC95% [0,19 ; 0,47] ; 14 études, n=2136), soit un résultat du même ordre que celui observé chez les femmes recevant de l'acide folique en plus du fer.

A noter que Yakoob *et al.*¹ ont publié une méta-analyse antérieurement à cette revue Cochrane, ayant évalué les effets d'une supplémentation en fer et en acide folique uniquement sur l'anémie maternelle. Cette évaluation a été réalisée sur la base des mêmes études que celles retenues par les auteurs de la Cochrane. Sur le critère anémie maternelle à terme, les résultats ont été similaires à ceux présentés dans la Cochrane, avec une réduction du risque d'anémie dans le groupe supplémentation en fer + acide folique par rapport à l'absence de supplémentation (3 études, n=346, 8,2 % versus 35,5 % ; RR = 0,27; IC95% [0,12 ; 0,56]).

¹¹ Niveau de preuve élevé selon le système de gradation GRADE.

Méta-analyse Hayder et al. (2013)

La méta-analyse de Haider *et al.* avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une supplémentation en fer, avec ou sans acide folique, sur le déroulement de la grossesse (mortalité maternelle et infantile, prématurité, petit poids de naissance,...) et différents paramètres hématologiques maternels.

Au total, 48 études randomisées ont été retenues dont 14 ayant évalué l'association fer/acide folique versus placebo ou l'absence de traitement.

Selon ces études, la dose de fer élément administrée a été comprise entre 30 à 240 mg/j, dans une étude elle a été de 900 mg/j. La dose d'acide folique a été comprise entre 250 µg et 5 mg/j. La supplémentation était instaurée à différents moments au cours de la grossesse et pour des durées très variables.

Résultats :

Cette méta-analyse a mis en évidence une diminution du risque d'anémie en fin de grossesse (au cours du 3^{ème} trimestre ou à l'accouchement) chez les femmes supplémentées avec une association fer/acide folique par rapport à celles non supplémentées (RR=0,44, IC95% [0,37 ; 0,53], I²=44% ; 5 études). Il a également été observé un taux d'hémoglobine plus élevé en fin de grossesse chez les femmes enceintes recevant cette supplémentation par rapport à celles non traitées (différence moyenne de 10,41 g/L, IC95% [5,36 ; 15,46] ; I²=0%, 9 études).

Seuls ces deux critères ont pu être évalués en raison du faible nombre d'études disponibles. Cette méta-analyse ne prévoyait pas de comparer l'association fer/acide folique versus fer seul.

Etude Lee et al. (2005)⁴

Il s'agit d'une étude prospective randomisée en ouvert réalisée en Corée du Sud, dont l'objectif était d'évaluer l'effet d'une supplémentation en fer et en acide folique au cours de la grossesse sur certains paramètres biologiques maternels, en fonction de la dose et du moment d'instauration.

Les critères de jugements principaux étaient multiples (cinq), avec notamment :

- le taux d'hémoglobine,
- le taux de ferritine.

La folatémie et le taux de folates érythrocytaires étaient des critères secondaires.

Résultats

Au total, 131 femmes enceintes ont été randomisées selon la dose et le moment d'instauration de la supplémentation dans l'un des cinq groupes suivants :

- deux groupes traités précocement, dès le 1^{er} trimestre :
 - Groupe « dose faible » : 30 mg de fer et 175 µg d'acide folique en une prise par jour,
 - Groupe « dose double » : 60 mg de fer et 350 µg d'acide folique en une prise par jour ;
- deux groupes traités tardivement, à partir de la 20^{ème} semaine de grossesse :
 - Groupe « dose faible »,
 - Groupe « dose double » ;
- un groupe contrôle (sans traitement).

La supplémentation a été instaurée à 9,1 ± 2,3 semaines de grossesse chez les femmes traitées précocement et à 20 semaines de grossesse chez celles supplémentées tardivement, et poursuivie jusqu'à l'accouchement.

Seuls sont présentés les résultats observés dans les groupes de femmes ayant reçu la « dose double », proche de la composition d'un comprimé de TARDYFERON B9 (cf. tableau ci-après).

Tableau : Variation des taux d'hémoglobine et de ferritine au cours de la grossesse (critères de jugement principaux).

		Groupe contrôle	60 mg fer + 350 µg acide folique	
			Instauration précoce	Instauration tardive
		N=20	N=31	N=29
Hb (g/L)	1 ^{er} trimestre (inclusion) (SD)	13,7 (0,6)	12,8 (1,4)	13,5 (1,0)
	Accouchement (SD) ¹	10,7 (1,3)	12,4 (1,2)*	12,2 (1,3)*
	Différence relative ²	- 21,9 %	- 3,1 %*	- 7,4 %*
Ferritinémie (µg/L)	1 ^{er} trimestre (inclusion) (SD)	26,3 (5,9)	22,9 (6,5)	25,6 (7,3)
	Accouchement (SD) ¹	9,1 (2,5)	18,0 (5,1)*	15,3 (3,8)*
	Différence relative ²	- 65,4 %	- 22,3 %	- 40,2 %

¹ Les différences entre les 5 groupes ont été évaluées par une analyse de variance (ANOVA) à 2 facteurs avec le test de Tukey.

² Les différences relatives observées entre l'accouchement et le 1^{er} trimestre dans chacun des 5 groupes ont été comparées par une ANOVA à 1 facteur avec le test de Tukey.

* p-value<0,05 versus groupe contrôle

Les taux d'hémoglobine et de ferritine mesurés à l'accouchement chez les femmes supplémentées par 60 mg de fer et 350 µg d'acide folique au cours de leur grossesse ont été supérieurs à ceux observés dans le groupe non traité (p<0.05).

La diminution des taux d'hémoglobine entre le premier trimestre et l'accouchement a été plus faible chez les femmes supplémentées que chez celles non supplémentées (p<0,05).

L'effet du moment d'instauration de la supplémentation a été significatif sur les taux d'hémoglobine ($p_{interaction}=0,039$) et de ferritine ($p_{interaction}=0,005$) mesurés à l'accouchement. Une diminution moindre de ces taux au cours de la grossesse a été observée dans les groupes de femmes supplémentées précocement par rapport à celles supplémentées tardivement. L'effet de la dose sur ces deux critères n'a pas été significatif.

Il est à noter que cette étude présente de nombreuses limites méthodologiques, en particulier : faibles effectifs, réalisation en ouvert et multiplicité des critères principaux.

Conclusion sur l'efficacité

Les méta-analyses fournies ont mis en évidence qu'une supplémentation en fer et en acide folique à titre préventif au cours de la grossesse diminuait le risque d'anémie maternelle à terme et de carence martiale. Elles n'ont pas permis la mise en évidence d'un bénéfice sur la réduction des complications materno-fœtales. Ces méta-analyses reposent sur des études ayant évalué des schémas très variables en termes de dose, de moment d'instauration et de durée de traitement, chez des femmes enceintes dont les statuts en fer et en acide folique étaient le plus souvent inconnus à l'inclusion. Ces données n'apportent donc pas d'éléments pour apprécier l'efficacité de TARDYFERON B9 dans l'indication et selon le schéma d'administration validés dans son AMM.

06.2 Effets indésirables

Durant la période du 1^{er} janvier 1996 au 30 août 2013, un total de 154 effets indésirables a été rapporté dans le cadre du système de pharmacovigilance. Les effets les plus fréquents ont été d'ordre gastro-intestinal avec 38 effets notifiés. En particulier, suite à la notification de 5 cas d'ulcères de la muqueuse buccale et de 4 cas d'affections œsophagiennes (œsophagite hémorragique, ulcère, perforation), le RCP a été modifié afin que soient mentionnés les risques de lésion œsophagique, d'ulcération buccale et de dyschromie dentaire. Ces effets ont été ajoutés à la section 4.8 effets indésirables, et il est désormais précisé aux rubriques 4.2 Posologie et mode

d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales que les comprimés ne doivent pas être sucés, croqués ou gardés dans la bouche.

06.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de prescription IMS (cumul annuel mobile printemps 2014), TARDYFERON B9 a fait l'objet de 420 021 prescriptions sur une année. Près de 95 % de ces prescriptions concernaient des femmes, âgées entre 15 et 44 ans dans plus de 80 % des cas.

06.4 Modifications du RCP

Depuis le dernier avis rendu par la Commission, le RCP a été modifié à la demande du laboratoire :

► La rubrique posologie du RCP préconise désormais la prise de TARDYFERON B9 **pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4^{ème} mois)** et non plus à partir de la 24^{ème} semaine.

Les données versées auprès de l'ANSM à l'appui de cette demande de variation sont les études de Lee et al. (2005)⁴, celle de Zeng et al. (2008)⁵ et la méta-analyse de Hayder et al. (2013)³ citées précédemment.

► Le libellé de l'indication thérapeutique précise désormais que TARDYFERON B9 « **ne doit pas être utilisé dans la prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN : spina bifida...)** ».

A noter que dans le cadre de cette demande de modification de l'information, le laboratoire avait souhaité pouvoir ajouter dans la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP la mention suivante :

« Avant l'initiation du traitement par Tardyferon B9, le repérage des patientes à risque de carence martiale et en acide folique ou d'apport alimentaire insuffisant est recommandé sur la base d'un interrogatoire, d'un examen clinique et d'une enquête alimentaire. »

L'ANSM a répondu défavorablement à cette demande, considérant que les données fournies étaient insuffisantes pour justifier l'ajout de ce paragraphe.

06.5 Stratégie thérapeutique^{9,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}

Supplémentation en fer et en acide folique chez la femme enceinte :

Les recommandations françaises actuelles (HAS 2005¹³ et CNGOF 1997¹⁴) ne préconisent pas la supplémentation systématique des femmes enceintes par une association de fer et d'acide folique,

¹² HAS. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. Septembre 2009.

¹³ HAS. Recommandation pour la pratique clinique - Comment mieux informer les femmes enceintes ? Avril 2005.

¹⁴ CNGOF. Supplémentation au cours de la grossesse. Décembre 1997.

¹⁵ INPES. Les essentiels de l'INPES - Folates et désir de grossesse : informer et prescrire au bon moment. Novembre 2012.

¹⁶ DGS/GTND. Carence en fer. Mise à jour 26 juin 2003.

¹⁷ National Institute for Clinical Excellence (2003). Antenatal care - Routine care for the healthy pregnant woman London. Mise à jour novembre 2014.

¹⁸ HAS. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Mars 2011.

¹⁹ S Pavord, B Myers, S Robinson et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy Br J Haematol 2012 ;156(5) :588-600.

²⁰ WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

²¹ HAS. Recommandations professionnelles. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Argumentaire. Mai 2007.

en prévention d'une éventuelle carence. En cas d'alimentation variée et équilibrée, aucun complément alimentaire multivitaminé n'est nécessaire, seul l'acide folique est à conseiller systématiquement en période périconceptionnelle pour prévenir les AFTN¹³.

Concernant la supplémentation en fer et d'après les recommandations de la HAS, le recueil d'information dès le début de la grossesse doit permettre de repérer les femmes à risque de carence martiale et dès lors de proposer un hémogramme et éventuellement un dosage de la ferritine sérique²². Une anémie est à explorer et à traiter sans retard, par 30 à 60 mg de fer par jour jusqu'à correction. Il est en effet inutile de proposer de façon systématique des compléments en fer aux femmes enceintes. Ils ne profitent ni à la santé de la mère ni à celle du fœtus et peuvent avoir des effets indésirables pour la mère (grade A)¹². Des taux d'hémoglobine très élevés ou bas sont associés à un mauvais pronostic obstétrical.

Dans ses recommandations de 2014²³ relatives aux hémorragies du post-partum, le CNGOF confirme que la supplémentation martiale systématique pendant la grossesse quel que soit le taux d'hémoglobine n'est pas recommandée en l'absence de preuves de bénéfices cliniques sur la santé de la mère et de l'enfant. En revanche il est recommandé de supplémenter les patientes présentant une anémie ferriprive par du fer par voie orale à la dose de 50 à 200 mg/j en association à de l'acide folique, car cela participe à réduire le recours à la transfusion. La prévention de l'anémie sévère repose sur une supplémentation en fer lorsqu'une carence martiale est identifiée (grade B).

Concernant l'acide folique et d'après les recommandations émises par la HAS et par le CNGOF, la supplémentation systématique au cours de la grossesse est uniquement recommandée dans le cadre de la prévention des anomalies de fermeture du tube neural, au minimum 4 semaines avant la conception et jusqu'à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée. La supplémentation systématique en folates pendant la suite de la grossesse n'a pas démontré son intérêt¹³. En cas d'anémie par carence en folates, il est alors justifié de prescrire un traitement comportant 1 mg de folates par jour jusqu'à correction.

Au Royaume-Uni, dans le cadre des soins prénataux de la femme enceinte en bonne santé¹⁷, le NICE s'oppose à la supplémentation systématique en fer et ne préconise la supplémentation en acide folique qu'en période périconceptionnelle en prévention des AFTN. En parallèle, le NHS a publié des recommandations¹⁹ spécifiques à la prise en charge de la carence martiale au cours de la grossesse. Il recommande d'identifier parmi les femmes non-anémiques celles à risque de carence martiale (antécédents d'anémie ou saignements récents, grossesses multiples ou rapprochées, adolescentes, carences nutritionnelles, hémoglobinopathies) afin de contrôler leur taux de ferritine sérique en vue d'instaurer une supplémentation en fer si celui-ci est < 30µg/l.

En 2012, l'OMS a émis de nouvelles recommandations²⁰ qui s'appuient sur la méta-analyse Cochrane de 2012⁹ et dont la rédaction a été coordonnée par les principaux auteurs de celle-ci. Ces recommandations ciblent toutes les femmes enceintes quel que soit le pays et la prévalence de l'anémie. L'OMS préconise une supplémentation quotidienne de toutes les femmes enceintes par 30 à 60 mg de fer élément et 400 µg d'acide folique, dès que possible au cours de la grossesse et jusqu'à son terme, afin de réduire le risque d'anémie et de carence martiale maternelles, et de faible poids de naissance du nouveau-né. Il est par ailleurs recommandé de supplémenter au moins en fer si l'acide folique n'est pas disponible.

En parallèle, l'OMS a publié une seconde recommandation²⁴ ne ciblant que les femmes enceintes non-anémiques dans les pays où la prévalence de l'anémie parmi les femmes enceintes est inférieure à 20%. Une prise hebdomadaire plutôt que quotidienne est recommandée tout au long

²² D'après le document publié par la HAS « Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées » en 2007, la situation à risque est définie par une ration alimentaire inférieure à 2 000 Kcal/jour, peu variée et excluant les aliments d'origine animale.

²³ Fournet-Fayard A., Lebreton A., Ruivard M., et. al. Prise en charge anténatale des patientes à risque d'hémorragie du post-partum (hors anomalies de l'insertion placentaire). J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2014 Nov 6;43(10):951-965.

²⁴ WHO. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

de la grossesse, et permettrait une meilleure observance du traitement ainsi qu'une diminution des effets indésirables, en particulier de troubles gastro-intestinaux et d'hémoconcentration (taux d'hémoglobine > 130 mg/L).

Place de TARDYFERON B9 dans la stratégie thérapeutique :

Une alimentation saine, variée et équilibrée est recommandée durant la grossesse. En pratique, il est difficile d'évaluer si les apports alimentaires à la fois en fer et en acide folique sont insuffisants et conduiront à des carences. Seuls des dosages biologiques permettent d'objectiver la carence en fer.

Ni les données cliniques, ni les recommandations françaises ne justifient une supplémentation systématique des femmes enceintes par une association de fer et d'acide folique en prévention d'une éventuelle carence. Seule une carence avérée nécessite d'être traitée.

Par conséquent, TARDYFERON B9 n'a pas de place dans la stratégie de prévention de la carence martiale au cours des deux derniers trimestres de la grossesse.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

▀ La prévalence du déficit en fer chez les femmes enceintes en France serait comprise entre 54 et 77%, celle de l'anémie ferriprive entre 9 et 30%²⁵. Parmi les femmes en âge de procréer 7% présenteraient un risque de déficit en folates²⁶ et 2,5 à 5% une anémie liée à ce déficit. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer la prévalence des carences mixtes chez les femmes enceintes. Les risques liés à ces carences au cours de la grossesse dépendent notamment de leur sévérité et de leur terme d'apparition.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

▀ TARDYFERON B9 n'a pas de place dans la stratégie de prévention de la carence martiale au cours des deux derniers trimestres de la grossesse. Seule une carence martiale avérée doit être traitée.

▀ Sur la base des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de TARDYFERON B9 dans l'indication de l'AMM, administré à partir du 4^{ème} mois de grossesse, ne peut être qualifié.

▀ Aucune association libre des spécialités de fer et d'acide folique disponibles ne permet d'obtenir l'équivalent de TARDYFERON B9 en termes de dosage et d'indication. Cependant, la supplémentation des femmes enceintes par cette association en prévention d'une carence mixte, en fer et en folates, n'est pas recommandée.

Compte-tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TARDYFERON B9 est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

²⁵ Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr 2001;4(2B):537-45.

²⁶ Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Usen). Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006) – Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers, 2007. 74 p. Disponible sur www.invs.sante.fr.

07.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à TARDYFERON B9 dans son indication et au vu des éléments ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités.