

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 mai 2016*****fer (sous forme de sulfate ferreux)*****TARDYFERON 50 mg, comprimé enrobé****B/30 comprimés (CIP : 34009 280 257 7 7)**

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	B03AA07 (antianémique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré. »

SMR	<u>Important</u> dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte <u>uniquement</u> chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées)
ASMR	TARDYFERON 50 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux spécialités déjà inscrites dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date d'AMM initiale (procédure nationale) : 25/02/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	2014 B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03A Préparation martiale B03AD Fer bivalent, préparations orales B03AD07 sulfate ferreux

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité TARDYFERON 50 mg, comprimé enrobé, sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Il s'agit d'une nouvelle spécialité à base de sulfate ferreux indiquée dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte. Pour rappel, les autres spécialités à base de sulfate ferreux actuellement disponibles en France dans cette indication sont TARDYFERON 80 mg, comprimé enrobé, et TIMOFEROL, gélule.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré. »

04 POSOLOGIE

« 1 comprimé par jour soit 50 mg à partir du 4^{ème} mois de grossesse.

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

A prendre avec un verre d'eau de préférence avant ou pendant les repas, en fonction de la tolérance digestive. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les autres spécialités à base de fer seul indiquées dans le traitement préventif de la carence martiale à partir du 4^{ème} mois de grossesse disponibles par voie orale sont :

Spécialité Laboratoire	Principe actif (quantité de fer élément par unité de prise)	Indications	Date de l'avis (motif d'examen)	SMR	Prise en charge*
ASCOFER 33 mg, gélule <i>Tradiphar</i>	Ascorbate ferreux (33 mg)	- Anémie par carence martiale - Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte	01/2013 (Renouvellement)	- Traitement de l'anémie : Important - Prévention de la carence chez la femme enceinte : Important uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive, ayant une carence martiale objectivée	SS, Coll
FUMAFER 66 mg, comprimé pelliculé <i>Sanofi-Aventis France</i>	Fumarate ferreux (66 mg)		07/2013 (Renouvellement)		SS, Coll
INOFER 100 mg, comprimé pelliculé <i>Lisapharm</i>	Succinate ferreux (32,5 mg)		01/2013 (Renouvellement)		SS, Coll
TARDYFERON 80 mg, comprimé enrobé <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Sulfate ferreux (80 mg)	- 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	01/2013 (Renouvellement)	Important dans les 2 indications	SS, Coll
FERROSTRANE 0,68 pour cent, sirop <i>Teofarma SRL</i>	Sodium férédétate (34 mg)	- Anémie par carence martiale - Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée	01/2013 (Renouvellement)		Coll
FUMAFER 33 mg/1 g, poudre orale <i>Sanofi-Aventis France</i>	Fumarate ferreux (33 mg)	- Anémie par carence martiale - Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte	10/1994 (Inscription)	Important dans les 2 indications	Coll
TIMOFEROL, gélules <i>Elerté</i>	Sulfate ferreux (50 mg)		03/2009 (Renouvellement)		SS, Coll

*SS : sécurité sociale, Coll : Collectivités

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Les effets d'une supplémentation en fer à titre préventif chez la femme enceinte ont été évalués par de nombreuses études, de qualité méthodologique inégale. Seules seront détaillées dans le présent avis les méta-analyses d'études randomisées récentes ayant étudié les effets de cette supplémentation.

Méta-analyse Cochrane (2015)

Une méta-analyse Cochrane a été mise à jour en 2015, donnant lieu à deux nouvelles revues Cochrane : l'une ayant évalué la supplémentation quotidienne en fer¹ (seul ou en association à l'acide folique) et l'autre la supplémentation hebdomadaire². Seule la première sera décrite puisque conforme au schéma d'administration en vigueur de l'AMM de TARDYFERON 50 mg. 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 :

- 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 (< 2500 g), 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 fer seul versus l'absence de traitement ou un placebo. Parmi les 61 études randomisées incluses, 33 ont été retenues par les auteurs pour cette comparaison. Dans ces études, la dose de fer élément administrée était comprise entre 12 et 580 mg/j, dans une étude elle était de 900 mg/j. La supplémentation était instaurée entre 12 et 34 semaines de grossesse. Seules 2 études mentionnaient comme critère d'inclusion l'absence de carence martiale maternelle.

Résultats :

Le risque d'anémie maternelle (Hb < 110 g/L) à terme a été inférieur dans le groupe ayant reçu une supplémentation en fer comparativement au groupe non supplémenté (14 études, n = 2 136, 12,5% versus 34,3% ; RR = 0,29 ; IC95% [0,19 ; 0,47]), de même que le risque d'anémie par carence martiale (6 études, n = 1 088, 4,4% versus 13,2% ; RR = 0,33 ; IC95% [0,16 ; 0,29]) et le risque de carence martiale maternelle à terme (7 études, n = 1 256, 28,5% versus 51,3% ; RR = 0,43 ; IC95% [0,27 ; 0,66]).

Concernant le nouveau-né, aucune différence statistiquement significative concernant les critères étudiés n'a été clairement mise en évidence entre le groupe supplémenté et le groupe non supplémenté.

En conclusion, les auteurs indiquent que la supplémentation en fer (seul ou en association) durant la grossesse peut être utilisée comme stratégie préventive pour améliorer la santé maternelle et infantile, même si l'ampleur de l'effet dépend notamment du risque d'anémie.

¹ Peña-Rosas JP et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 22;7:CD004736.

² Peña-Rosas JP et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 19;10:CD009997.

Méta-analyse Haider et al. (2013)

La méta-analyse de Haider *et al.*³ 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 34 ayant évalué une supplémentation quotidienne en fer versus placebo ou l'absence de traitement.

Selon ces études, la dose de fer élément administrée a été comprise entre 10 à 240 mg/j, dans une étude elle a été de 900 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 en fer par rapport à celles non supplémentées (RR = 0,56 ; IC95% [0,48 ; 0,65], I²=75% ; 17 études), une diminution du risque d'anémie par carence martiale (RR = 0,37 ; IC95% [0,23 ; 0,60], I²=47% ; 5 études) ainsi qu'une diminution du risque de carence martiale (RR = 0,59 ; IC95% [0,44 ; 0,79], I²=79% ; 8 études). La supplémentation en fer a également été associée à une réduction du risque de faible poids de naissance (RR = 0,81 ; IC95% [0,71 ; 0,91], I²=9% ; 10 études).

Conclusion sur l'efficacité

Les effets d'une supplémentation en fer à titre préventif chez la femme enceinte ont été évalués dans plus d'une cinquantaine d'études, selon des schémas très variables en termes de dose, de moment d'instauration et de durée de traitement, chez des femmes enceintes dont le statut en fer était le plus souvent inconnu à l'inclusion. Selon deux méta-analyses basées sur les résultats de ces études (Cochrane 2015 et Haider 2013)^{1,3}, une supplémentation en fer à titre préventif au cours de la grossesse diminue le risque d'anémie maternelle et de carence martiale à terme. Aucune donnée d'efficacité spécifique n'est disponible dans l'indication et selon le schéma d'administration validés par l'AMM de TARDYFERON 50 mg.

06.2 Tolérance

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/100$) lors d'un traitement par TARDYFERON 50 sont des troubles gastro-intestinaux : constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, selles décolorées, nausée.

Certains risques particuliers, identifiés dans le cadre du suivi de pharmacovigilance de la spécialité TARDYFERON 80, sont également intégrés au RCP :

- Ulcération buccale,
- Coloration réversible des dents en cas de mésusage lorsque les comprimés sont croqués, sucés ou gardés dans la bouche,
- Risque de lésion œsophagienne ou de nécrose bronchique en cas de fausse route chez les patients âgés et les patients présentant des troubles de la déglutition.

Il est également 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.

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

06.3 Stratégie thérapeutique^{4,5,6,6,7,8,9,10,11,12,13,14}

Supplémentation en fer chez la femme enceinte

Les recommandations françaises actuelles (HAS 2005⁶ et CNGOF 1997⁷) ne préconisent pas la supplémentation systématique des femmes enceintes par un apport ferrique en dehors de l'alimentation, en prévention d'une éventuelle carence. En cas d'alimentation variée et équilibrée, aucun complément alimentaire multivitaminé n'est nécessaire⁶.

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 sérique⁸. 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)⁹. Des taux d'hémoglobine très élevés ou bas sont associés à un mauvais pronostic obstétrical.

Dans ses recommandations de 2014¹⁰ 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 avec 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).

Au Royaume-Uni, dans le cadre des soins prénataux de la femme enceinte en bonne santé¹¹, le NICE s'oppose à la supplémentation systématique en fer. En parallèle, le NHS a publié des recommandations¹² 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 des recommandations¹³ ciblant 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.

⁴ DGS/GTND. Carence en fer. Mise à jour 26 juin 2003.

⁵ HAS. Recommandations professionnelles. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Argumentaire. Mai 2007.

⁶ HAS. Recommandation pour la pratique clinique - Comment mieux informer les femmes enceintes ? Avril 2005.

⁷ CNGOF. Supplémentation au cours de la grossesse. Décembre 1997.

⁸ 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.

⁹ HAS. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. Septembre 2009.

¹⁰ 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.

¹¹ National Institute for Clinical Excellence (2003). Antenatal care - Routine care for the healthy pregnant woman London. Mise à jour novembre 2014.

¹² 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.

¹³ WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

En parallèle, l'OMS a publié une seconde recommandation¹⁴ 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 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 50 mg 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 en fer sont insuffisants et conduiront à des carences. Seuls des dosages biologiques permettent d'objectiver une carence martiale.

Ni les données cliniques, ni les recommandations françaises ne justifient une supplémentation en fer systématique des femmes enceintes en prévention d'une éventuelle carence. Cependant, cette supplémentation peut être proposée aux femmes identifiées à risque de carence martiale (antécédents d'anémie ou saignements récents, grossesses multiples ou rapprochées, adolescentes, carences nutritionnelles, hémoglobinopathies...) après prise en compte des autres sources d'apport (alimentation, polyvitamines...).

Dans le cadre des examens médicaux obligatoires au cours de la grossesse, la réalisation d'un hémogramme n'est obligatoire qu'au 6^{ème} mois. En cas de recherche d'une carence martiale, le dosage de la ferritine sérique est l'examen le plus souvent retenu, bien que l'interprétation des résultats des marqueurs du métabolisme du fer ne soit pas consensuelle pendant la grossesse¹⁵.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

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%¹⁶. Les risques liés à cette carence 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 50 mg est un médicament de première intention.

► Comme les autres spécialités à base de fer seul disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de TARDYFERON 50 mg est important.

► Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Compte-tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TARDYFERON 50 mg est important dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

¹⁴ WHO. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

¹⁵ HAS. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Mars 2011.

¹⁶ Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. Public Health Nutr 2001;4(2B):537-45.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

► Taux de remboursement proposé : 65 %

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

TARDYFERON 50 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités déjà inscrites dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.