



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 mai 2016

fer (sous forme de sulfate ferreux)

TIMOFEROL, gélule

B/30 gélules (CIP : 34009 357 061 4 0)

B/90 gélules (CIP : 34009 387 068 7 1)

Laboratoire ELERTE

Code ATC	B03AA07 (antianémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	• « Anémie par carence martiale. • Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 7 janvier 1997	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet	
Classification ATC	2015 B B03 B03A B03AA B03AA07	sang et organes hématopoïétiques préparations antianémiques préparation martiale fer bivalent, préparation orale sulfate ferreux

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 20/08/2009 (JO du 25/08/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 18/03/2009, la Commission a considéré que le SMR de TIMOFEROL était important dans les indications de l'AMM :

- Anémie par carence martiale.
- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte.

En 2013, la Commission a réexaminé d'autres spécialités à base de fer dans le cadre de leurs renouvellements d'inscription¹. A cette occasion, le périmètre de remboursement dans le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte a été limité aux femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Anémie par carence martiale.
- Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de janvier et juillet 2013 relatifs à ASCOFER 33 mg gélule, FUMAFER 66 mg comprimé pelliculé, INOFER 100 mg comprimé pelliculé, FERROSTRANE 0,68 pour cent sirop et TARDYFERON 80 mg comprimé enrobé. Disponibles sur www.has-sante.fr/

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'est disponible dans le traitement de l'anémie par carence martiale.

Chez la femme enceinte, les effets d'une supplémentation en fer à titre préventif 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)^{2,3}, une supplémentation en fer à titre préventif au cours de la grossesse diminue le risque d'anémie maternelle et de carence martiale à terme.

04.2 Tolérance

- ▮ Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.
- ▮ Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.
- ▮ Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), TIMOFEROL a fait l'objet d'environ 338 800 prescriptions, majoritairement pour traiter une anémie.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la carence martiale et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

▮ Traitement de l'anémie par carence martiale^{4,5,6}

Depuis la dernière évaluation de TIMOFEROL par la Commission, sa place dans la stratégie thérapeutique de l'anémie par carence martiale n'a pas été modifiée.

² Peña-Rosas JP et al. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 22;7:CD004736.

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 Goddard AF et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011 Oct;60(10):1309-16.

⁵ Lopez A et al. Iron deficiency anemia. Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):907-16.

⁶ FDA. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Iron Deficiency - Investigation and Management. June 2010.

► Supplémentation en fer chez la femme enceinte^{7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17}

Depuis la dernière évaluation de TIMOFEROL, la Commission a précisé la place des spécialités à base de fer dans la stratégie de prévention de la carence martiale au cours de la grossesse¹.

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 grossesse.

⁷ DGS/GTND. Carence en fer. Mise à jour 26 juin 2003.

⁸ HAS. Recommandations professionnelles. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Argumentaire. Mai 2007.

⁹ HAS. Recommandation pour la pratique clinique - Comment mieux informer les femmes enceintes ? Avril 2005.

¹⁰ CNGOF. Supplémentation au cours de la grossesse. Décembre 1997.

¹¹ HAS. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. Septembre 2009.

¹² 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.

¹³ National Institute for Clinical Excellence (2003). Antenatal care - Routine care for the healthy pregnant woman London. Mise à jour novembre 2014.

¹⁴ 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.

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

¹⁶ WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

¹⁷ WHO. Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in non-anaemic pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 mars 2009 sont modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Anémie par carence martiale

- ▮ Les symptômes de l'anémie sont de gravité modérée : pâleur, céphalées, vertiges, mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Dans cette indication, ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention

Traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte

- ▮ Chez la femme enceinte, l'anémie ferriprive est associée à une augmentation du risque de naissance prématurée et de petit poids de naissance.
- ▮ Dans cette indication, ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de ces spécialités est important, uniquement chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares, grossesses rapprochées).
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIMOFEROL est important :

- dans le traitement de l'anémie par carence martiale,
- 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).

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux :

- dans le traitement de l'anémie par carence martiale,
- 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%**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.