

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 janvier 2013

SPECIAFOLDINE 0,4 mg, comprimé
plaquette de 28 comprimés (CIP : 34009 361 557 0 1)
SPECIAFOLDINE 5 mg, comprimé
plaquette de 20 comprimés (CIP : 34009 304 089 1 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS France

DCI	Acide folique
Code ATC (2012)	B03BB01 (acide folique et dérivés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« SPECIAFOLDINE 5 mg Anémies macrocytaires par carence en acide folique. Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine. Carences d'apport : malnutrition, éthyliste. Grossesse, en cas de carence prouvée et chez les femmes ayant déjà eu des enfants porteurs d'anomalies de la fermeture du tube neural (spina bifida ...) SPECIAFOLDINE 0,4 mg 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 antiépileptiques pour lesquelles un autre dosage est recommandé. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures nationales)	SPECIAFOLDINE 5 mg : AMM validée : 5 décembre 1996, visa initial : 10 juillet 1950 SPECIAFOLDINE 0,4 mg : AMM : 24 février 2003
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	néant

Classement ATC	2012 B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES B03 : PREPARATIONS ANTIANEMIQUES B03B : VITAMINE B12 ET ACIDE FOLIQUE B03BB : ACIDE FOLIQUE ET DERIVES B03BB01 : acide folique
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2007 (JO du 29/04/2009).

Lors de la précédente réinscription, le SMR était important dans toutes les indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

SPECIAFOLDINE 5 mg

« Anémies macrocytaires par carence en acide folique.

Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine.

Carences d'apport : malnutrition, éthyliste.

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 anténatal à la recherche de ce type de malformations reste indispensable.

SPECIAFOLDINE 0,4 mg

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 antiépileptiques pour lesquelles un autre dosage est recommandé. Néanmoins, le diagnostic anténatal à la recherche de ce type de malformation reste indispensable. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une recherche bibliographique qui a porté sur la prévention secondaire et primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN). Les principales publications concernant l'efficacité sont les suivantes :

■ La méta-analyse de Blencowe¹ en 2010 a montré :

- en prévention secondaire sur 3 études, une réduction des AFTN RR=0,30% (IC95% : 0,14 ; 0,65).
- en prévention primaire, sur 8 études, une diminution des AFTN RR=0,63 (IC 95% : 0,48 ; 0,82).

■ La méta-analyse Cochrane ²de 2010 était une mise à jour de la méta-analyse citée dans l'avis de renouvellement d'inscription précédent. Elle a porté sur 5 études (1 étude de prévention primaire et 4 études de prévention secondaire) et 6 105 femmes. Sur l'ensemble de ces études, quelle que soit la dose utilisée, un effet protecteur de l'acide folique sur les AFTN a été retrouvé RR 0,28 (IC95% [0,15-0,52]).

■ La méta-analyse de Imdad³ en 2011, sur les mêmes études que Blencowe, a montré les mêmes résultats sur la réduction des AFTN RR=0,30% (IC95% : [0,14-0,65]) avec la supplémentation médicamenteuse en acide folique. Elle a analysé de plus 11 études portant sur l'utilisation d'aliments enrichis en acide folique en montrant une réduction de 41% des AFTN en prévention primaire RR 0,59 ; IC95% [0,52-0,68]).

■ Une étude cas témoins multicentrique a évalué l'efficacité de la supplémentation médicamenteuse en acide folique aux Etats-Unis sur le risque de d'AFTN⁴. Un total de 565 nouveau-nés a présenté une AFTN et 3 691 nouveau-nés ne présentaient aucune anomalie et constituait le groupe témoins. Les nouveau-nés ont été classés en 3 groupes selon le niveau de supplémentation en acide folique de la mère. Il n'a pas été démontré de diminution du risque d'AFTN liée à la supplémentation en acide folique. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats discordants avec ceux des méta-analyses : l'enrichissement en acide folique des aliments aux Etats-Unis, le faible nombre d'enfants inclus, les données déclaratives des mères quant à leur traitement en acide folique.

En conclusion, 3 méta-analyses récentes montrent l'efficacité de l'acide folique en prévention primaire et secondaire des AFTN. Une étude cas-témoins réalisée aux Etats Unis n'a pas confirmé cette efficacité.

¹ Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. Int J Epidemiol. 2010;39 Suppl 1:i110-21

² De-Regil LM. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev. 2010 (10):CD007950

³ Imdad A, The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. BMC Public Health. 2011 ;11 Suppl 3:S4.

⁴ Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. Am J Epidemiol. 2009 ;169(1):9-17

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2006 au 30 juin 2010).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : ajout de « rares cas de réactions anaphylactiques : urticaire et angioœdème ».
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), le nombre de prescriptions a été de 325 000 de SPECIAFOLDINE 0,4 mg et 333 000 de SPECIAFOLDINE 5 mg. Dans 75 % la prescription était destinée à des femmes.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les nouvelles données acquises de la science sur les anomalies de la fermeture du tube neural et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁵. Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 20 février 2008, la place de SPECIAFOLDINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 20 février 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- La non fermeture du tube neural (spina bifida) est une anomalie morphologique de gravité variable qui le plus souvent entraîne un handicap sévère et diminue l'espérance de vie. La carence en acide folique peut être responsable d'une anémie.
- Ces spécialités entrent dans le cadre :
 - d'un traitement préventif primaire ou secondaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural,
 - d'un traitement curatif de la carence en acide folique.
- Il existe d'autres spécialités à base d'acide folique ayant ces indications.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Ces spécialités sont des traitements de première intention dans leurs indications.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SPECIAFOLDINE reste important dans les indications de l'AMM.

⁵ HAS. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. Septembre 2009. www.has-sante.fr

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 les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Boîtes de 20 et 28 : non adaptées aux conditions de prescriptions qui sont de plusieurs mois.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.