COMMISSION DE LA TRANSPARENCE REPUBLIQUE FRANÇAISE

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé
(boîte de 30)

Laboratoire CCD

acide folique

Date de l'AMM : 8 janvier 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.
La Commission de la Transparence a examiné cette spécialité le 29 mai 2002 et a émis un sursis à statuer dans l'attente d'un avis de la Direction Générale de la Santé sur la dose optimale d'acide folique en prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural. La Direction Générale de la Santé a rendu cet avis le 22 octobre 2002.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

acide folique

1.2. Indications

- 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.

1.3. Posologie

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.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2001)

B : Sang et organes hématopoïétiques
03 : Préparations antianémiques
B : Vitamine B12 et acide folique
B : Acide folique et dérivés
01 : Acide folique

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre spécialité contenant 0,4 mg d'acide folique seul ou ayant les mêmes indications thérapeutiques.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les spécialités contenant 5 mg d'acide folique seul :

SPECIAFOLDINE, comprimé
ACIDE FOLIQUE CCD 5 mg, comprimé

sont indiquées entre autres dans :
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 …).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de la firme s'appuie sur 8 études publiées entre 1988 et 1999 :

Dans ces études la posologie d'acide folique est généralement comprise entre 0,3 et 1 mg par jour, avec une posologie variable dans une même étude. La dose la plus fréquemment étudiée est de 0,4 mg/jour.

1. **Une étude randomisée** réalisée en Hongrie, chez 4 156 femmes recevant soit un complément vitaminique contenant 0,8 mg d'acide folique soit des oligo-éléments, 1 mois avant la conception et jusqu'au 2ème mois de grossesse :

traitement	**complément vitaminique (acide folique : 0,8 mg/j)**	**oligo-éléments**	
n	2 104	2 052	
anomalies congénitales	13,3 °/oo	22,9 °/oo	S
anomalies du tube neural	0	6	S

S : différence significative

2. **Deux études de cohorte** comparant le risque de donner naissance à des enfants avec anomalie de fermeture du tube neural (AFTN) avec ou sans supplémentation vitaminique maternelle.

	Sujets	**Exposition**	**Risque relatif (IC_{95})**
MILUNSKY (USA)	22 776 femmes subissant une amniocentèse ou un dosage des α-foetoprotéines	3 mois avant et 6 semaines au moins après conception	0,36 (0,15 - 0,83)
BERRY (Chine)	247 831 femmes (31 960 dans le nord, 215 871 dans le sud)	de la visite à 3 mois après conception	nord : 0,21 (0,13 - 0,32) sud : 0,84 (0,61 - 1,14)

Les résultats observés dans le sud de la Chine s'expliqueraient par une plus faible prévalence spontanée d'AFTN.

3. **<u>Cinq études cas-témoin</u>** comparant le risque de donner naissance à des enfants avec AFTN avec ou sans supplémentation vitaminique maternelle.

	Sujets	Exposition	Risque relatif (IC_{95})
MULINARE (USA)	347 cas 2 829 témoins	3 mois avant et 3 mois après conception	0,4 (0,25 - 0,63)
WERLER (USA)	436 cas 2 615 témoins porteurs d'autres malformations	1 mois avant et 1 mois après conception	0,4 (0,2 - 0,6)
MARTINEZ-FRIAS (Espagne)	317 cas 9 437 témoins porteurs d'autres malformations	3 mois après conception	0,61 (0,38 - 0,96)
BOWER (Australie)	77 cas 77 témoins 1 : porteurs d'autres malformations 154 témoins 2 : sans malformation	1 mois avant et 3 mois après conception	<u>*vs* témoins 1</u> : 0,37 (0,15 - 0,88) <u>*vs* témoins 2</u> : 0,25 (0,10 - 0,61)
SHAW (USA)	549 cas 540 témoins	3 mois avant (n = 186) <u>ou</u> 3 mois après conception (n = 706)	<u>avant</u> : 0,65 (0,45 - 0,94 <u>après</u> : 0,60 (0,46 - 0,79)

<u>Par ailleurs, un modèle théorique</u> d'estimation de la réduction du risque d'AFTN en fonction de l'augmentation des folates sériques, élaboré par Wald et coll. et publié en décembre 2001, a été construit à partir :

1) de 6 études analysant l'effet de l'augmentation des doses d'acide folique sur la concentration en folates sériques pour des doses allant de 0,1 à 1 mg/j,
2) d'une étude de la relation entre les concentrations sériques en folates et la prévalence des anomalies d'AFTN portant sur 84 cas de naissance avec AFTN chez des femmes ayant une folatémie comprise entre 1,5 et 7 ng/ml.

Selon ce modèle, 0,4 mg/j d'acide folique réduirait le risque de survenue d'AFTN de 36 % chez les femmes avec une folatémie initiale à 5 ng/ml. Par extrapolation de ce modèle théorique, 5 mg/j pourraient réduire ce risque de 85 %.
Cette extrapolation mériterait d'être validée cliniquement.

Conclusion

L'acide folique administré en traitement périconceptionnel est efficace dans la prévention primaire des AFTN. Une méta-analyse conclut à une réduction de plus de 80 % du risque d'AFTN par l'acide folique (OR : 0,13 (0,03 - 0,65)).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par cette spécialité peuvent engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre :
- d'un traitement préventif primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural,
- d'un traitement curatif de la carence en acide folique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à cette spécialité dans l'indication prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural.

Le niveau de service médical rendu par ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

Amélioration du service médical rendu de niveau I dans la prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural chez les femmes sans antécédent particulier et qui désirent concevoir, compte tenu du rapport efficacité / effets indésirables, de l'intérêt en terme de santé publique, de la gravité de la maladie, de l'absence d'alternatives thérapeutiques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les anomalies de fermeture du tube neural, spina bifida et anencéphalie, touchent chaque année en France près d'1 grossesse sur 1000. Elles se constituent très tôt au cours de la grossesse, lors de la troisième et de la quatrième semaine post-conceptionnelles et sont responsables de handicaps sévères.

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre la survenue de ce type de malformations et un déficit en acide folique (encore appelé vitamine B9 ou « folates » en raison de leur présence abondante dans les légumes verts « à feuilles »), en début de grossesse. Parallèlement, l'effet protecteur d'une supplémentation en acide folique des femmes avant même le début de la grossesse a été démontré même si la

prévention n'est pas totale car des facteurs génétiques et environnementaux interviennent également dans la survenue de ce type de malformations.

La prévention des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural s'appuie sur les professionnels de santé àqui il est demandé :

- D'insister auprès des femmes en âge de procréer sur la nécessité de consommer des aliments riches en folates : légumes verts à feuilles, légumes secs, agrumes….

- **De réaliser, pour les femmes à risque élevé,** une supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/jour, dès qu'elles envisagent une grossesse. Il est rappelé que les femmes à risque élevé sont, d'une part, celles qui ont un antécédent de grossesse avec anomalie de fermeture du tube neural et, d'autre part, celles qui sont traitées par certains médicaments anti-épileptiques (du fait des carences en folates qu'ils peuvent induire).

- **Pour les femmes sans antécédent particulier et qui désirent concevoir,** une supplémentation systématique est préconisée, mais à une dose moindre de 0,4 mg/jour.

Pour être efficace, cette prévention doit être entreprise 4 semaines avant la conception et se poursuivre 8 semaines après celle-ci.

4.4. Population cible

La population cible de ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg est représentée par le nombre de femmes en âge de procréer, sans antécédent de grossesse avec anomalie embryonnaire de fermeture du tube neural, soit environ 12,2 millions de femmes âgées de 15 à45 ans.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement : Le conditionnement est adapté àla posologie

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %