

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 1 mars 2000 (JO du 8 mars 2000)

FOLINORAL 5 mg, gélule
B/28 (CIP: 330 737-7)

FOLINORAL 25 mg, gélule
B/14 (CIP: 336 729-6)

Laboratoire THERABEL LUCIEN PHARMA

folinate de calcium

Date de l'AMM :

FOLINORAL 5 mg, gélule : 16 mai 1988

FOLINORAL 25 mg, gélule : 22 novembre 1993

Date des rectificatifs d' AMM :

FOLINORAL 5 mg, gélule : 14 novembre 1994, 9 janvier 1998

FOLINORAL 25 mg, gélule : 14 novembre 1994, 9 janvier 1998

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

folinate de calcium

1.2. Indications

- Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprimine ou salazopyrine.

Remarque: lors d'un traitement par triméthoprimine au long cours dans le cadre de la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée.

- Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à fortes doses.

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le triméthexate dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* modérée à sévère chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise.

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

1.3. Posologie

Voie orale.

- Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprimine ou salazopyrine : **chez l'adulte**, la dose quotidienne de 5 mg d'acide folinique pendant la durée d'administration de l'agent responsable de l'hématotoxicité est habituellement suffisante.

chez l'enfant, la posologie est de 5 mg d'acide folinique tous les 2 à 4 jours.

- Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par la pyriméthamine au long cours ou à fortes doses : les schémas posologiques dépendent des doses de pyriméthamine administrées.

chez l'adulte :

- en cas de fortes doses de pyriméthamine, la dose d'acide folinique à administrer se situe habituellement entre 10 et 25 mg/jour, plus rarement 50 mg/jour,
- en cas de faibles doses de pyriméthamine administrée au long cours, la dose d'acide folinique à administrer se situe entre 30 à 75 mg en dose cumulée hebdomadaire.

chez l'enfant, la posologie d'acide folinique est de 5 à 10 mg tous les 2 à 4 jours.

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le triméthexate dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* modérée à sévère chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise :

l'acide folinique doit être administré tous les jours au cours d'un traitement par triméthexate et pendant les 72 heures qui suivent l'administration de la dernière dose de triméthexate en quatre doses prises à intervalles égaux. (cf RCP)

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

Les schémas posologiques dépendent des doses de méthotrexate administrées, des protocoles de perfusion et de la fonction rénale. Le maintien d'une diurèse alcaline suffisante doit toujours être assuré et la fonction rénale surveillée.

A titre indicatif :

Doses intermédiaires (soit 1,5 g/m² de méthotrexate chez les patients à fonction rénale normale) : administration de 25 mg/m² d'acide folinique toutes les 6 heures, et cela pendant une durée minimale de 48 heures.

Doses élevées (soit > 1,5 g/m² de méthotrexate chez les patients dont la clairance de la créatinine est normale) : le schéma posologique d'administration de l'acide folinique est conditionné par la pharmacocinétique du méthotrexate à 24 heures et au delà. Les doses d'acide folinique peuvent être comprises entre 25 et 50 mg/m² jusqu'à ce que la concentration plasmatique du méthotrexate soit inférieure à 10⁻⁷M. Pour atteindre ce seuil, en cas de concentration à la 24^{ème} heure supérieure à 10⁻⁶M, il est nécessaire de poursuivre l'alcalinisation et l'administration de l'acide folinique au delà de 72 heures.

Chez les sujets à fonction rénale altérée, et pour des doses de méthotrexate supérieure à 0,5 g/m² : administration de 25 à 50 mg/m² d'acide folinique toutes les 6 heures jusqu'à disparition du méthotrexate circulant.

Selon les protocoles, cette prévention doit être débutée :

- à la fin de la perfusion de méthotrexate, s'il est administré pendant 24 heures ou plus,
- au plus tard 24 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate, s'il est administré en 3 heures.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

FOLINORAL 5 mg, gélule

Avis de la Commission du 21 février 1990

Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

FOLINORAL 25 mg, gélule

Avis de la Commission du 11 mai 1994

Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

FOLINORAL 5 mg, gélule

FOLINORAL 25 mg, gélule

Avis de la Commission du 4 février 1998

Compte tenu de la gravité des pathologies traitées, le recours à l'acide folinique dans le respect des indications de l'AMM, est particulièrement important dans la prise en charge des patients.

L'acide folinique utilisé pour le traitement de sauvetage après méthotrexate ou triméthexate constitue une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I).

Dans le cadre de la prévention et/ou de la correction de l'hématotoxicité induite par le traitement d'affections opportunistes par la pyriméthamine ou par le triméthoprimé chez des patients immunodéprimés, l'amélioration du service médical rendu est importante (niveau II), compte tenu de la gravité des pathologies chez les patients traités.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM relevant d'une utilisation en traitement ambulatoire :

- correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprim (lors d'un traitement par triméthoprim au long cours, dans le cadre de la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée)
- prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à fortes doses
- prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

Avis de la Commission du 14 février 2001 – réévaluation

Dans l'indication « prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes » :

Niveau de service médical rendu : important

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

V	Divers
V03	Tous autres médicaments
V03A	Tous autres médicaments
V03AF	Médicaments détoxifiants dans un traitement cytotatique
V03AF03	calcium folinate

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

- LEDERFOLINE (folinate de calcium) 5 mg, 15 mg, 25 mg comprimé et 50 mg, lyophilisat pour solution buvable

dans l'indication « prévention des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes. »

- ELVORINE 25 mg (lévofolinate de calcium), forme injectable
- FOLINATE DE CALCIUM Dakota Pharm 5mg/2 ml, 25 mg/10 ml, solution injectable ; 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral
- LEVOFOLINATE DE CALCIUM Dakota Pharm 25 mg, solution injectable

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas d'autres spécialités ayant les mêmes indications que FOLINORAL.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Dans l'indication : « prévention et correction des accidents toxiques provoqués par le trimétrexate dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* modérée à sévère chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise ».

L'AMM du trimétrexate (NEUTREXIN) a été abrogée le 2 avril 2002. L'utilisation de FOLINORAL dans cette indication est donc obsolète.

Dans les indications :

- Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprimé ou salazopyrine.

- Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à fortes doses.

- Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive et curative ;

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

L'utilisation thérapeutique de l'acide folinique n'est justifiée que dans des indications bien particulières : la prévention et la correction des accidents toxiques provoqués par le triméthoprimé, la pyriméthamine et le méthotrexate.

Lors d'un traitement par triméthoprimé au long cours dans le cadre de la prophylaxie à *Pneumocystis carinii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée en dehors de circonstances particulières : carence avérée en folates, cirrhose avancée ou dénutrition profonde. En effet, le triméthoprimé est un antifolinique faible. Une utilisation préventive systématique, en dehors de tout facteur de risque, peut neutraliser l'effet thérapeutique. Ce risque est faible mais existe en pratique.

Dans le cadre de la prévention et la correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes, FOLINORAL 5 mg et 25 mg, gélule représente un traitement de relais à l'acide folinique par voie injectable.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes et aux posologies de l'AMM :

- correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprim (lors d'un traitement par triméthoprim au long cours, dans le cadre de la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, l'administration préventive d'acide folinique n'est pas recommandée)
- prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à fortes doses
- prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotrexate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes.

6.3.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%