

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
13 avril 2016

*acide folique***SPINAFOL 400 µg, comprimé**

B/ 30 (CIP : 34009 300 110 3 4)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	B03BB01 (acide folique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Grossesse : prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN) chez les femmes sans antécédent particulier d'AFTN et qui désirent concevoir. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) :16 mars 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2014 B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03B Vitamine B12 et acide folique B03BB Acide folique et dérivés B03BB01 Acide folique

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité SPINAFOL sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées aux collectivités et divers services publics.

Cette spécialité est comparable aux autres spécialités sous forme de comprimés d'acide folique dosées à 400 µg qui sont SPECIAFOLDINE 0,4 mg et ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, dans la même indication.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Grossesse : prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN) chez les femmes sans antécédent particulier d'AFTN et qui désirent concevoir. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

1 comprimé par jour soit 400 µg à partir du mois précédant la conception et jusqu'à 3 mois après la conception.

Pour être efficace, la prévention doit être entreprise sans interruption pendant cette période.

Ce dosage n'est pas adapté chez les femmes ayant déjà eu des enfants porteurs d'anomalie de fermeture du tube neural ou d'antécédents familiaux de fermeture du tube neural. »

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique avec sa spécialité. L'efficacité de l'acide folique dans cette indication repose sur des données bibliographiques^{1,2,3,4}.

05.2 Tolérance

Données issues du RCP

« Depuis la commercialisation des spécialités contenant 400 microgrammes d'acide folique, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- très rares cas de réactions allergiques cutanées.
- possibilité de troubles gastro-intestinaux.
- des réactions anaphylactiques telles que : urticaires, angioœdème ont été rapportées dans de très rares cas. »

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les anomalies de fermeture du tube neural, spina bifida et anencéphalie, touchent chaque année en France près d'une 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 à qui il est demandé^{5,6,7} :

- 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

¹ Lumley J and al.; Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Review). Cochrane Library 2007;Issue 4.

² Blencowe H and al.; Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. International Journal of Epidemiology 2010;39:110-21.

³ De-Régil LM and al.; Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database Syst Rev:CD007950.

⁴ De Wals, Tairou M, Van Allen et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med 2007;357:135-42.

⁵ HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé. Avril 2005.

⁶ HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Recommandations professionnelles. Avril 2007.

⁷ HAS. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. Document d'information pour les professionnels. Septembre 2009.

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. SPINAFOL constitue une alternative thérapeutique dans cette indication.

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

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 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.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural.
- ▀ Il existe d'autres spécialités à base d'acide folique ayant cette indication.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPINAFOL est important dans l'indication de l'AMM.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité SPINAFOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural (AFTN) au cours de la grossesse chez les femmes sans antécédent particulier d'AFTN et qui désirent concevoir, par rapport aux autres spécialités à base d'acide folique 0,4 mg.

07.3 Population cible

La population cible des spécialités à base de 0,4 mg d'acide folique est représentée par le nombre de femmes en âge de procréer, sans antécédent de grossesse avec anomalie embryonnaire de fermeture du tube neural et qui désirent concevoir.

En 2015, le nombre de femmes en âge de procréer représente en France 12,8 millions de femmes âgées de 15 à 45 ans⁸.

Le nombre de naissances d'enfants vivants est relativement stable depuis une décennie et était de 801 000 en 2015⁹.

Cette population cible inclut également les grossesses désirées mais n'aboutissant pas à la naissance d'enfants vivants ; ce nombre est difficile à estimer. Selon le Collège National des

⁸ Données INSEE d'après la pyramide des âges au 1^{er} janvier 2016.

⁹ Données INSEE 2015 de natalité-fécondité. Mars 2016.

Gynécologues et Obstétriciens Français, le pourcentage de fausses couches spontanées serait de 10 % des grossesses et la cause la plus fréquente de pertes de grossesse¹⁰. Ainsi, la population cible de SPINAFOL serait de 1 000 000 de femmes par an.

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 l'indication et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

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

¹⁰ Recommandations pour la pratique clinique. Les pertes de grossesse. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. 2014.http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2014_pertes_grossesse.pdf