



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 février 2018

acide folique

ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé

B/3 plaquettes de 10 comprimés (CIP : 34009 358 458 5 6)

Laboratoire CCD

Code ATC	B03BB01 (acide folique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 08 janvier 2002 (procédure nationale) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03B Vitamine B12 et acide folique B03BB Acide folique et dérivés B03BB01 Acide folique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/01/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 9 mai 2012, la Commission a considéré que le SMR de ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé était important dans les indications de son AMM.

Le laboratoire sollicite un maintien du SMR important

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« - 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- ▮ Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.
- ▮ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe) : ajout de « rares cas de réactions anaphylactiques : urticaire et angioœdème ».
- ▮ Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé est estimé à 384 329.

La spécialité ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé a été majoritairement prescrite dans les conseils et avis généraux en matière de procréation (36% des prescriptions) et grossesse (25% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prévention primaire des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural, les carences en acide folique et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4,5}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 mai 2012, la place de la spécialité ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé. Avril 2005.

² HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Recommandations professionnelles. Avril 2007

³ HAS. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer. Document d'information pour les professionnels. Septembre 2009

⁴ De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12.

⁵ Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects - US Preventive Services Task Force - Recommendation Statement. JAMA. 2017 ; 317: 183- 189

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 9 mai 2012 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 souvent entraîne un handicap sévère et diminue l'espérance de vie.

La carence en acide folique peut être responsable d'une anémie.

► 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 existe d'autres spécialités à base d'acide folique ayant ces indications.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACIDE FOLIQUE CCD 0,4 mg, comprimé reste important dans les indications de l'AMM.

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**

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

ANNEXE

Comparaison Résumé des Caractéristiques du Produit

Seuls des paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

RCP précédent	RCP approuvé au 13/11/2017
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>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.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>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.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Allergie à l'un des constituants</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Associations à prendre en compte + Phénobarbital, phénytoïne, primidone Diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, éventuellement des taux plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Associations faisant l'objet de précaution d'emploi + Phénobarbital, phénytoïne, primidone Diminution des concentrations plasmatiques des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, par augmentation de leur métabolisme hépatique dont les folates représentent un des cofacteurs. Surveillance clinique, éventuellement des taux plasmatiques et adaptation, s'il y a lieu, de la posologie de l'antiépileptique pendant la supplémentation folique et après son arrêt.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très rares cas de réactions allergiques cutanées. • Possibilité de troubles gastro-intestinaux. 	<p>4.8. Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très rares cas de réactions allergiques cutanées. • Possibilité de troubles gastro-intestinaux. • Des réactions anaphylactiques telles que : urticaires, angioedèmes ont été rapportées dans de très rares cas. <p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p>

<p>PREPARATION ANTIANEMIQUE Code ATC : B03BB01 L'acide folique est une vitamine du groupe B. Les métabolites actifs servent de coenzymes à de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans la synthèse des purines, le métabolisme des acides aminés.</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : ACIDE FOLIQUE-ANTIANEMIQUE, code ATC : B03BB01 (B. Sang et organes hématopoïétiques). L'acide folique est une vitamine du groupe B. Les métabolites actifs servent de coenzymes à de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans la synthèse des purines, le métabolisme des acides aminés.</p>																																
<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 3.</p> <table border="0"> <tr> <td>200 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).</td> <td>sous</td> <td>plaquettes</td> <td>thermoformées</td> </tr> <tr> <td>500 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).</td> <td>sous</td> <td>plaquettes</td> <td>thermoformées</td> </tr> <tr> <td>750 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).</td> <td>sous</td> <td>plaquettes</td> <td>thermoformées</td> </tr> <tr> <td>1000 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).</td> <td>sous</td> <td>plaquettes</td> <td>thermoformées</td> </tr> </table>	200 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées	500 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées	750 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées	1000 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées	<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 3.</p> <p>90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).</p> <table border="0"> <tr> <td>200 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).</td> <td>sous</td> <td>plaquettes</td> <td>thermoformées</td> </tr> <tr> <td>500 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).</td> <td>sous</td> <td>plaquettes</td> <td>thermoformées</td> </tr> <tr> <td>750 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).</td> <td>sous</td> <td>plaquettes</td> <td>thermoformées</td> </tr> <tr> <td>1000 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).</td> <td>sous</td> <td>plaquettes</td> <td>thermoformées</td> </tr> </table>	200 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées	500 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées	750 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées	1000 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées
200 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées																														
500 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées																														
750 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées																														
1000 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées																														
200 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées																														
500 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées																														
750 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées																														
1000 comprimés (PVC/PVDC/Aluminium).	sous	plaquettes	thermoformées																														
<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE LABORATOIRE DE CHIMIOETHERAPIE ET DERMOCHEMIE 48 RUE DES PETITES ECURIES 75010 PARIS</p>	<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE LABORATOIRE CCD 48 RUE DES PETITES ECURIES 75010 PARIS</p>																																
<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 358 458-5 ou 34009 358 458 5 6 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). • 576 386-6 ou 34009 576 386 6 5 : 200 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). • 565 123-9 ou 34009 565 123 9 3 : 500 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). • 565 124-5 ou 34009 565 124 5 4 : 750 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). • 565 125-1 ou 34009 565 125 1 5 : 1000 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 	<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 358 458-5 ou 34009 358 458 5 6 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). • 34009 301 261 0 3 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium). • 576 386-6 ou 34009 576 386 6 5 : 200 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). • 565 123-9 ou 34009 565 123 9 3 : 500 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). • 565 124-5 ou 34009 565 124 5 4 : 750 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). • 565 125-1 ou 34009 565 125 1 5 : 1000 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 																																