HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1er avril 2015

FOLINORAL 5 mg, gélule

B/28 (CIP : 34009 330 737 7 0)

FOLINORAL 25 mg, gélule

B/14 (CIP : 34008 916 670 7 3)

Laboratoire THERABEL LUCIEN PHARMA

DCI	Folinate de calcium
Code ATC (2013)	V03AF03 (Détoxifiants dans un traitement cytostatique)
Motif de l'examen	**Renouvellement de l'inscription**
Liste concernée	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)
Indications concernées	• **« Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime ou salazopyrine»** • **« Prévention et correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par pyriméthamine au long cours ou à fortes dose »** • **[…]** • **« Prévention et correction des accidents toxiques provoqués par méthotréxate dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	FOLINORAL 25 mg, gélule 22/11/1993 (procédure nationale) FOLINORAL 5 mg, gélule 06/05/1988 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale

Classement ATC[2]	2013 V Divers V03 Tous autres médicaments V03A Tous autres médicaments V03AF Médicaments détoxifiants dans un traitement cytostatique V03AF03 Calcium Folinate

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 08/03/2010 par arrêté du 25 février 2010 (JO du 5 mars 2010).

L'AMM de la seule spécialité à base de trimetrexate (NEUTREXIN) ayant été abrogée en 2002, l'utilisation des spécialités FOLINORAL 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 » est donc obsolète.

Dans son avis précédent en date du 02/12/2009, la Commission de la Transparence a consideré que le service medical rendu par FOLINORAL restait important dans toutes les indications concernées par le renouvellement d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime ou salazopyrine. Remarque: lors d'un traitement par triméthoprime 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'hématoxicité 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 »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

◗ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période de janvier 2005 à avril 2014). Aucun nouveau signal n'a été observé.

◗ Depuis la dernière évaluation par la Commission, le RCP de FOLINORAL a été modifié (rectificatifs du 12/11/2010 et du 02/06/2014) pour compléter des rubriques jusqu'alors non renseignées et notamment la rubrique 4.8 effets indésirables qui mentionne désormais :
« Les effets indésirables suivants ont été observés très rarement:

- Urticaire,
- Œdème de Quincke,
- Choc anaphylactique. »

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel Automne 2014), FOLINORAL n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime, salazopyrine, pyriméthamine ou méthotréxate et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte[1,2].

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 02/12/2009, la place de FOLINORAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

[1]Hudspeth MP, Heath TS, Chiuzan C, Garrett-Mayer E, Nista E, Burton L, et al. Folinic acid administration after MTX GVHD prophylaxis in pediatric allo-SCT. Bone Marrow Transplant. Janv 2013; 48(1):46-9.
[2]Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, et al. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. Bone Marrow Transplant. févr 2012;47(2):258‑64.

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 02/12/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

◗ Le triméthoprime, la salazopyrine, la pyriméthamine et le méthotrexate peuvent induire des accidents hématologiques qui sont potentiellement graves, variables selon le patient, la durée du traitement et les doses utilisées.
◗ Il s'agit selon les cas d'un traitement curatif ou préventif.
◗ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
◗ Il existe des alternatives.
◗ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FOLINORAL reste important dans les indications suivantes :

- **correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime 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.**

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de FOLINORAL sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- **correction de l'hématotoxicité induite par un traitement par triméthoprime 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.**

◗ Taux de remboursement proposé : 65 %

◗ Conditionnements

La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.