

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

### RESITUNE 75 mg, comprimé gastro-résistant

Flacon de 30 (CIP : 34009 300 139 5 3)

Flacon de 90 (CIP : 34009 300 139 8 4)

### RESITUNE 100 mg, comprimé gastro-résistant

Flacon de 30 (CIP : 34009 300 140 3 5)

Flacon de 90 (CIP : 34009 300 140 6 6)

Laboratoire PFIZER

DCI	Acide acétylsalicylique
Code ATC (2015)	B01AC06 (Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire)
Motif de l'examen:	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux.</li> <li>- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable.</li> <li>- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë.</li> <li>- Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal.</li> <li>- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë. »</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 28 avril 2015 par procédure décentralisée (Etat membre de référence : Danemark). Médicament enregistré selon une procédure « d'usage médical bien établi » (article 10 de la directive 2001/83/EC).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	2015 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AC Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue B01AC06 acide acétylsalicylique

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription des spécialités RESITUNE 75 mg et 100 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

RESITUNE est une spécialité à base d'acide acétylsalicylique sous forme de comprimés gastro-résistants, entraînant une absorption différée. Une autre spécialité à base d'aspirine sous forme de comprimés gastro-résistants dosés à 100 mg et 300 mg est déjà disponible et prise en charge dans des indications superposables (ASPIRINE PROTECT). A la différence des formulations à libération immédiate, ces formulations gastro-résistantes ne sont pas indiquées dans les situations d'urgence, mais réservées à la prévention secondaire en traitement d'entretien en dehors de la phase aiguë. Pour rappel, la Commission a octroyé en 2011 et 2014 un SMR important aux spécialités ASPIRINE PROTECT, dans l'ensemble de leurs indications<sup>1,2</sup>.

A noter que l'AMM de RESITUNE, octroyée par procédure décentralisée, repose sur un usage médical bien établi de l'acide acétylsalicylique à faibles doses (75 à 325 mg) et par conséquent sur des données bibliographiques.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux.
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable.
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë.
- Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal.
- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë. »

<sup>1</sup> Avis de la Commission de renouvellement d'inscription ASPIRINE PROTECT 300 mg du 6 juillet 2011.

<sup>2</sup> Avis de la Commission d'inscription ASPIRINE PROTECT 100 mg du 19 février 2014.

## 04 POSOLOGIE

---

### « Adultes

*Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde* : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

*Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable* : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

*Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë* : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

*Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal* : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

*Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë* : la dose recommandée est de 75 mg à 150 mg une fois par jour.

*Prévention secondaire des accidents ischémiques transitoires (AIT) et des accidents vasculaires cérébraux* : la dose recommandée est de 75 mg à 300 mg une fois par jour.

### Sujet âgé

En général, l'acide acétylsalicylique doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées qui sont plus sujettes aux effets indésirables. La posologie usuelle adulte est recommandée en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement devra être revu régulièrement.

### Population pédiatrique

L'acide acétylsalicylique ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 16 ans, sauf sur avis médical et lorsque le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 4.4).

### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec suffisamment de boisson (1/2 verre d'eau). En raison de l'enrobage gastro-résistant, les comprimés ne doivent pas être écrasés, cassés ou mâchés. L'enrobage prévient les effets irritants sur l'intestin. Les comprimés ne doivent pas être pris avec un antiacide car ce dernier va augmenter le pH de l'estomac et dégrader l'enrobage entérique.

**Etant donné que sa forme pharmaceutique entraîne une absorption différée, RESITUNE n'est pas indiqué chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu. Cependant, en cas d'urgence, les comprimés peuvent être écrasés ou mâchés dans le but d'accélérer l'absorption de l'acide acétylsalicylique. »**

## 05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 05.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données issues d'une revue de la littérature. L'AMM de RESITUNE repose sur un usage bien établi<sup>3</sup> de l'acide acétylsalicylique à faibles doses (75 à 325 mg) dans ses différentes indications et donc uniquement sur des données bibliographiques.

Le laboratoire a notamment présenté trois méta-analyses<sup>4,5,6</sup> ayant évalué l'aspirine à faible dose (75 mg à 300 mg) en prévention secondaire et en dehors de la phase aigüe, dans l'ensemble de ses indications. Ces données, ainsi que d'autres études publiées dans la littérature, ont permis de démontrer l'efficacité de l'acide acétylsalicylique à faible dose, notamment à 75 et 100 mg, pour réduire l'incidence de survenue d'événements cardiovasculaires ainsi que la mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire, après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose.

A noter qu'aucune étude ayant évalué spécifiquement une forme gastro-résistante d'aspirine n'a été présentée par le laboratoire.

### 05.2 Tolérance

► Le profil de tolérance de l'acide acétylsalicylique est aujourd'hui bien connu. Les données de tolérance fournies dans le dossier d'AMM n'ont pas mis en évidence de nouvel effet indésirable lié à cette molécule. Le RCP de RESITUNE reprend ainsi les effets indésirables, précautions d'emploi, mises en garde et contre-indications habituellement mentionnées pour les spécialités à base d'acide acétylsalicylique.

Parmi les risques identifiés avec RESITUNE figurent les risques suivants :

- hémorragie, en particulier gastro-intestinale,
- ulcère gastrique et duodéal,
- réaction anaphylactique,
- hyperuricémie,
- atteinte de la fonction rénale,
- réaction cutanée grave, y compris syndrome de Steven-Johnson.

► Le RCP mentionne que l'enrobage gastro-résistant « prévient les effets irritants sur l'intestin ». Néanmoins, la meilleure tolérance gastro-intestinale de RESITUNE par rapport aux autres spécialités à libération immédiate d'acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée formellement dans des études cliniques.

---

<sup>3</sup> Selon l'article 10a de la Directive 2001/83/EC.

<sup>4</sup> Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 ; 234, 71-86.

<sup>5</sup> Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.

<sup>6</sup> Berger JS, Brown DL, and Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: A meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121: 43-9.

## 06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

D'après la recommandation conjointe de la HAS et de l'ANSM<sup>7</sup> sur le bon usage des antiplaquettaires et le mémo de la CNAMTS<sup>8</sup>, la prise en charge médicamenteuse de la maladie coronaire en dehors de la phase aigüe (post-hospitalisation) comprend notamment de l'aspirine à faible dose :

- chez un patient coronaire stable (dans l'année suivant l'infarctus): monothérapie au long cours par aspirine 75-160 mg/j. En cas de contre-indication à l'aspirine, le clopidogrel est recommandée à raison de 75 mg/j.
- après un infarctus du myocarde : bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + [clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10 mg) ou ticagrelor (180 mg/j)] pendant 1 an, puis aspirine poursuivie en monothérapie au long cours à la même posologie.
- après revascularisation :
  - o après pontage : monothérapie au long cours par aspirine 75-160 mg/j.
  - o après angioplastie au ballon +/- pose de stent nu (hors contexte d'infarctus du myocarde) : bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 1 mois, puis aspirine poursuivie en monothérapie au long cours à la même posologie.
  - o après angioplastie avec pose de stent actif : bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 6 à 12 mois, puis aspirine poursuivie en monothérapie au long cours à la même posologie.

### **Place de RESITUNE dans la stratégie thérapeutique :**

RESITUNE représente une alternative aux autres spécialités à base d'acide acétylsalicylique, dans le strict respect de son AMM, à savoir en prévention secondaire en dehors de la prise en charge de la phase aigüe du fait de sa formulation gastro-résistante induisant une libération différée de l'aspirine.

## 07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 07.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications cardio-vasculaires.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à base d'acide acétylsalicylique.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

En France, le poids sur la santé publique induit par les maladies cardio- et cérébro-vasculaires est majeur. Les cardiopathies ischémiques représentent la 2<sup>ème</sup> cause de décès, tant pour les

---

<sup>7</sup> Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Recommandations ANSM, HAS, juin 2012.

<sup>8</sup> Mémo CNAMTS « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement (décembre 2013).

hommes que pour les femmes<sup>9</sup> et les accidents vasculaires cérébraux constituent la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France<sup>10</sup>, et la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez la femme.

La réduction de la mortalité associée aux cardiopathies ischémiques, la réduction des séquelles fonctionnelles associées aux AVC et l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 69 et 72 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan d'actions national des AVC 2010-2014, Plan « pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011).

Bien que l'objectif de réduire la mortalité associée aux cardiopathies ischémiques ait été atteint, poursuivant une tendance déjà amorcée antérieurement, sa reconduite a été proposée par le Haut conseil de la santé publique en 2010<sup>11</sup> en raison du niveau de mortalité actuel encore élevé et susceptible d'être encore infléchi par la conjonction d'actions d'amélioration et de contrôle des facteurs de risque et d'optimisation de la prise en charge et du traitement médicamenteux. L'amélioration de la prévention secondaire des syndromes coronaires aigus demeure donc un besoin de santé publique.

Cependant, il n'y a pas d'élément en faveur d'un bénéfice supplémentaire apporté par le traitement par RESITUNE par rapport aux traitements déjà disponibles en France incluant l'aspirine sous forme gastro-résistante (y compris en termes d'observance).

Il n'est donc pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité RESITUNE.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour la spécialité RESITUNE.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RESITUNE est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

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

## **07.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

RESITUNE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base d'acide acétylsalicylique disponibles.

## **07.3 Population cible**

La population cible de RESITUNE est définie par les patients :

- avec des antécédents d'infarctus du myocarde, d'accidents ischémiques transitoires et d'accidents vasculaires cérébraux ;
- avec des antécédents d'angor instable ;
- avec un angor stable ;

<sup>9</sup> Données InVS issues du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès ([Inserm/CépiDc](http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques)) <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques> consulté le 28/09/2015

<sup>10</sup> La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France : Synthèse du rapport présenté par le Dr Elisabeth Fery-Lemonnier- Juin 2009

<sup>11</sup> Haut Conseil de la Santé Publique. Objectifs de santé publique Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 ; Propositions. Rapport. Avril 2010

- ayant eu un pontage aorto-coronarien ou un pontage infra-inguinal ;
- ayant eu une angioplastie coronaire.

Les enquêtes « Handicap Santé Ménages » et « Handicap Santé Institutions » ont permis d'estimer la prévalence « déclarée » des cardiopathies ischémiques<sup>12</sup> et des antécédents d'AVC<sup>13</sup> dans l'ensemble de la population française. Selon ces enquêtes :

- la prévalence des cardiopathies ischémiques a été estimée à 2,9 %. Ce pourcentage projeté à la population de 2015<sup>14</sup> permet d'estimer à 1 900 000 le nombre de personnes ayant une cardiopathie ischémique. A noter que les personnes bénéficiant d'une angioplastie coronaire ou d'un pontage aorto-coronarien sont inclus dans cette sous-population.
- la prévalence des antécédents d'AVC a été estimée à 1,2 %, soit 800 000 personnes en 2015. Par ailleurs, au 31 décembre 2013, 1 041 560 personnes étaient bénéficiaires de l'ALD n°13 « maladie coronarienne » et 358 800 de l'ALD n°1 « AVC invalidant »<sup>15</sup>.

**Au total, la population cible de RESITUNE serait au maximum de 2,7 millions de personnes.**

## 08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>12</sup> Données InVS – Maladies cardio-vasculaires : cardiopathies ischémiques.

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques>. Consulté le 29/09/2015.

<sup>13</sup> Données InVS – Maladies cardio-vasculaires : les maladies cérébro-vasculaires.

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-maladies-cerebro-vasculaires>. Consulté le 29/09/2015.

<sup>14</sup> Données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2015 en France : population totale de 66 317 994 personnes.

<sup>15</sup> Données CNAMTS. « Tableau I - Répartition et taux de personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2013 pour le régime général, caractéristiques d'âge et de sexe ». Disponible sur [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr).