

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
29 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 11 mai 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 25 mai 2016
a fait l'objet d'une audition le 29 juin 2016.*

acide acétylsalicylique/atorvastatine/ramipril

ILTRIA 100 mg/20 mg/2,5 mg, gélules

Boîtes de 28 (CIP : 34009 300 071 6 7)

ILTRIA 100 mg/20 mg/5 mg, gélules

Boîtes de 28 (CIP : 34009 300 071 7 4)

ILTRIA 100 mg/20 mg/10 mg, gélules

Boîtes de 28 (CIP : 34009 300 071 8 1)

Laboratoire BOUCHARA-RECORDATI

Code ATC	C10BX06 (inhibiteurs de l'HMG-CoA en association - statines)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ILTRIA, gélule est indiqué dans la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en tant que traitement de substitution chez les patients adultes qui sont suffisamment contrôlés par l'association de l'acide acétylsalicylique, de l'atorvastatine et du ramipril, pris sous forme de trois composants seuls, à doses thérapeutiques équivalentes »

SMR	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu des éléments disponibles, la Commission considère que ILTRIA en tant que traitement de substitution de l'association libre d'atorvastatine à la posologie de 20 mg/j, d'aspirine à 100 mg/j et de ramipril à des doses de 2,5 à 10 mg/j chez les patients traités par chacun des trois composants aux mêmes doses n'a pas montré son intérêt clinique en termes de morbi-mortalité, observance ou qualité de vie.</p> <p>De plus, ces spécialités ne sont pas adaptées à la prise en charge de tous les patients du fait des doses fixes d'acide acétylsalicylique (100 mg) et d'atorvastatine (20 mg) proposées. La posologie optimale de l'aspirine dans cette indication est discutée et doit être adaptée à la situation clinique du patient. Selon les recommandations de la société européenne de cardiologie, les posologies d'aspirine vont de 75 à 160 mg/j en prévention secondaire. De même, chez les patients dont le taux de cholestérol est élevé, la posologie de 20 mg/j peut être insuffisante pour atteindre la cible thérapeutique en termes de LDL-cholestérol.</p> <p>En conclusion, la place d'ILTRIA dans la stratégie thérapeutique ne peut être déterminée.</p> <p>La Commission note que l'atorvastatine ne dispose pas d'AMM en prévention secondaire des accidents cardiovasculaires. Aussi, les patients traités par l'association libre de ces trois principes actifs en prévention secondaire et chez lesquels une substitution pourrait être envisagée, ne sont pas identifiables.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 15 juin 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 C Système cardiovasculaire C10 Hypolipémiants C10B Hypolipémiants en association C10BX Inhibiteurs de l'HMG CoA reductase en association (hors hypolipémiants) C10BX06 atorvastatine, acide acétylsalicylique et ramipril

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités des spécialités ILTRIA 100 mg/20 mg/2,5 mg/100 mg/20 mg/5 mg/ 100 mg/20 mg/10 mg, gélules, associations fixes d'atorvastatine, d'acide acétylsalicylique et de ramipril indiquées dans la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en tant que traitement de substitution chez les patients adultes qui sont suffisamment contrôlés par l'association de l'acide acétylsalicylique, de l'atorvastatine et du ramipril, pris sous forme de trois composants seuls, à doses thérapeutiques équivalentes.

La demande repose principalement sur les données de l'étude ARA-BESD-02-ITQ/12 dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre l'association fixe ILTRIA et ses trois principes actifs pris séparément et des données cliniques bibliographiques pour chacun des trois composants.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ILTRIA 100 mg/20 mg/2,5 mg/100 mg/20 mg/5 mg/ 100 mg/20 mg/10 mg, gélule est indiqué dans la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en tant que traitement de substitution chez les patients adultes qui sont suffisamment contrôlés par l'association de l'acide acétylsalicylique, de l'atorvastatine et du ramipril, pris sous forme de trois composants seuls, à doses thérapeutiques équivalentes ».

04 POSOLOGIE

« Adultes

Chez les patients contrôlés par l'association de l'acide acétylsalicylique, de l'atorvastatine et du ramipril à des doses thérapeutiques équivalentes, le relais par ILTRIA, gélule peut être directement envisagé.

Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale (voir rubrique 4.4 du RCP).

Pour la prévention cardiovasculaire, la dose d'entretien cible de ramipril est de 10 mg une fois par jour.

Population pédiatrique

ILTRIA 100 mg/20 mg/2,5 mg, gélule est contre-indiqué chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3 du RCP). »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Le comparateur de d'ILTRIA est l'association libre de chacun de ses 3 principes actifs, disponibles aux mêmes dosages, pris simultanément :

- Atorvastatine (TAHOR, laboratoire Pfizer et génériques),
- Acide acétylsalicylique 100 mg (ASPIRINE PROTECT 100 mg, laboratoire Bayer),
- Ramipril (TRIA TEC, laboratoire Sanofi Aventis France et génériques).

Il est à noter que dans le cadre de la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires, la dose d'acide acétylsalicylique recommandée est comprise entre 75 et 160 mg par jour. D'autres spécialités sont disponibles à ces dosages.

Par ailleurs, il existe d'autres statines et d'autres IEC pouvant être utilisés en association dans cette indication

Enfin, l'atorvastatine, ne possède pas d'indication validée dans la prévention secondaire des événements cardio-vasculaires.

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	Oui	
Italie	En cours	
Portugal		
Belgique		
Irlande		
Suède		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

7.1.1 Données de bioéquivalence

La demande d'inscription d'ILTRIA repose principalement sur les données de l'étude ARA-BESD-02-ITQ/12 dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre l'association fixe ILTRIA (acide acétylsalicylique 100 mg, atorvastatine 20 mg et ramipril 10 mg et chacun de ses trois principes actifs pris séparément aux mêmes doses, données sur lesquelles est fondée l'AMM.

Cette étude a été réalisée chez 104 volontaires sains de 18 à 55 ans, qui ont reçu successivement l'association libre et ILTRIA pendant 28 jours en schéma croisé avec un délai de 28 jours sans traitement entre chaque séquence d'administration.

Dans cette étude, la bioéquivalence entre ILTRIA 100 mg/20 mg/10 mg et la prise séparée de atorvastatine 20 mg, de ramipril 10 mg et d'acide acétylsalicylique 100 mg a été démontrée sur les paramètres étudiés (C_{max} , AUC_{0-t}).

Ces données ne permettent pas d'apprécier l'intérêt thérapeutique de l'association fixe en termes de réduction des événements cardio-vasculaires, observance ou qualité de vie.

La bioéquivalence entre les autres dosages d'ILTRIA (100 mg/20 mg/2,5 mg et 100 mg/20 mg/2,5 mg) et la prise séparée des constituants aux mêmes doses n'a pas été étudiée.

7.1.2 Données bibliographiques sur les effets des différents composants de cette trithérapie

Pour l'acide acétylsalicylique : la méta-analyse Antithrombotics Trialists Collaboration 2002¹, a analysé l'effet en prévention secondaire des antiagrégants plaquettaires chez les patients à haut risque d'événements vasculaires. Cette étude a montré une réduction statistiquement significative des événements vasculaires (infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel, décès d'origine vasculaire ou toutes causes).

Pour l'atorvastatine :

Deux études ont été déposées : l'étude Athyros 2002² et son *analyse post-hoc* (Athyros 2004³) qui, en raison de sa méthode post-hoc, ne sera pas développée dans cet avis.

L'étude Athyros 2002 prospective, randomisée ouverte, a évalué l'effet de l'atorvastatine en prévention secondaire par rapport à la prise en charge standard qui incluait des mesures hygiéno-diététiques, la perte de poids et l'utilisation de traitements médicamenteux, le cas échéant (l'utilisation de l'atorvastatine n'était pas exclue).

Au total, 1 600 patients avec antécédents d'IDM ou de sténose coronarienne <70% (sur au moins une artère documentée par angiographie), âgés de moins de 75 ans et avec un taux de LDL-c > 1 g/l et des TG < 4 g/l ont été inclus et suivis pendant 3 ans.

¹ 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;324:71–86.

² Athyros VG et al. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. *Current Medical Research and Opinion* 2002;18: 220–8.

³ Athyros VG et al. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 781–8.

Après 3 ans de suivi, une réduction significative des événements cardiovasculaires (critères multiples non hiérarchisés associant la mortalité totale, la mortalité coronaire, les IDM non fatal, l'angor instable, l'insuffisance cardiaque congestive, la revascularisation et les AVC) a été observée dans le groupe atorvastatine par rapport au groupe contrôle, de prise en charge standard.

Compte tenu de la méthodologie de cette étude, ouverte, fondée sur une évaluation de critères multiples, non hiérarchisés, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Pour le ramipril : l'étude HOPE⁴ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de morbi-mortalité du ramipril chez des patients à haut risque cardiovasculaire, sans dysfonction ventriculaire. Cette étude a montré que le ramipril diminue de façon statistiquement significative l'incidence de l'infarctus du myocarde, de la mortalité cardiovasculaire et de l'accident vasculaire cérébral, seul et associé (critères principaux combinés).

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des PSUR

ILTRIA est commercialisé dans certains pays européens depuis janvier 2015. Au total 184 604 unités ont été vendues entre janvier 2015 et décembre 2015. Au cours de cette période, trois événements indésirables ont été rapportés, dont 2 graves (œdème généralisé et angioedème).

7.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables sont ceux des trois principes actifs contenus dans ILTRIA (atorvastatine, acide acétylsalicylique et ramipril).

7.2.3 Données issues du PGR

Risques identifiés importants	Rhabdomyolyse, probable rhabdomyolyse et événements s'y rapportant, Angioedème, réactions cutanées sévères, Atteinte de la fonction rénale, insuffisance rénale, Hypotension et syncope, Arythmie cardiaque, Insuffisance hépatique et événements s'y rapportant, hépatotoxicité Pneumopathie interstitielle, Hypersensibilité, désordres immunologiques/anticorps antinucléaires positifs Neutropénie et agranulocytose, Ulcères gastroduodénaux et perforation, Hémorragies sévères
Risques potentiels importants	Colère, agression et irritabilité, Utilisation hors AMM

⁴ HOPE Study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. NEJM 2000; 3: 145-53.

07.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ILTRIA repose principalement sur les données de l'étude ARA-BESD-02-ITQ/12 dont l'objectif était de démontrer la bioéquivalence entre l'association fixe ILTRIA (acide acétylsalicylique 100 mg, atorvastatine 20 mg et ramipril 10 mg et chacun de ses trois principes actifs pris séparément aux mêmes doses, données sur lesquelles est fondée l'AMM.

Cette étude a été réalisée chez 104 volontaires sains de 18 à 55 ans, qui ont reçu successivement l'association libre et ILTRIA pendant 28 jours en schéma croisé avec un délai de 28 jours sans traitement entre chaque séquence d'administration.

Dans cette étude, la bioéquivalence entre ILTRIA 100 mg/20 mg/10 mg et la prise séparée d'acide acétylsalicylique 100 mg, d'atorvastatine 20 mg et de ramipril 10 mg et a été démontrée sur les paramètres étudiés (C_{max} , AUC_{0-t}).

La bioéquivalence entre les autres dosages d'ILTRIA (100 mg/20 mg/2,5 mg et 100 mg/20 mg/2,5 mg) et la prise séparée des constituants aux mêmes doses n'a pas été étudiée.

Selon le RCP, les effets indésirables sont ceux des trois principes actifs contenus dans ILTRIA (atorvastatine, acide acétylsalicylique et ramipril).

Le dossier repose sur une étude de bioéquivalence qui ne permet pas d'apprécier l'intérêt thérapeutique de l'association fixe en termes de réduction des événements cardio-vasculaires, observance ou qualité de vie et des données cliniques relatives aux principes actifs utilisés seuls ou en association. Le laboratoire a également déposé des données bibliographiques relatives aux effets des différents composants de cette trithérapie.

07.4 Programme d'études et développement en cours

7.4.1 Etudes cliniques en cours avec le produit actuel

Etude	Type d'étude	Effectif	Population étudiée/Critères d'inclusion	Schéma thérapeutique	Critère principal	Calendrier
PROPS	Preventive role of Polypill in stroke : Multi-centre randomized controlled trial of a polypill strategy versus standard care of secondary prevention of stroke in a primary care setting	1222	Patients âgés de plus de 55 ans avec AIT ou AVC	ILTRIA® versus traitement standard pendant 6 mois	Principal : PAS à 6 mois Secondaires : adhérence, coût-efficacité, LDL, qualité de vie, mortalité et événement cardio-vasculaires majeurs	Début de l'étude : Q1 2016
SECURE	Secondary prevention of cardiovascular disease in elderly patients. Multicentric, randomized, open label	3200	Patients âgés de plus de 65 ans, dans les suites d'un IDM avec ou sans sus-décalage de ST.	ILTRIA® versus traitement standard pendant 24 mois	Principal : événements cardio-vasculaires majeurs Secondaires : adhérence, coût-efficacité, LDL	Début de l'étude : Q1 2016

AIT, Accident ischémique transitoire – AVC, Accident vasculaire cérébral – IDM, Infarctus du myocarde, PAS – Pression artérielle systolique

7.4.2 Formulation en cours de développement

Une nouvelle formulation d'ILTRIA comprenant ramipril 2,5, 5 ou 10 mg + acide acétylsalicylique 100 mg + atorvastatine 40 mg est en cours de développement. La demande d'enregistrement, dans le cadre d'une procédure européenne, est en cours.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{5,6,7,8,9}

La prise en charge des patients en prévention secondaire des maladies cardio-vasculaires est globale et repose sur :

- la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés : tabagisme (sevrage), surcharge pondérale (valeur cible IMC < 25 kg/m²), diabète (valeur cible HbA1C < 7%), dyslipidémies (valeur cible LDL-c < 100 mg/dl) et hypertension artérielle (valeur cible < 140/90 mm Hg ou < 130/80 mm Hg chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux),
- l'activité physique : 30 minutes par jour,
- la prévention des complications cardiovasculaires.

La réduction des événements cardiaques peut faire appel à plusieurs classes thérapeutiques (antihypertenseurs – bêtabloquants et IEC, hypolipémiants, antiagrégants plaquettaires, ...), visant à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaires et participant à la prévention des complications cardiovasculaires.

En prévention secondaire, l'acide acétylsalicylique à faibles doses (75 à 160 mg/j) est utilisé comme antiagrégant plaquettaire en première intention. En cas d'intolérance majeure à l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel et la ticlopidine sont des alternatives.

Certaines statines ont démontré leur efficacité en prévention secondaire chez les patients coronariens¹⁰ (pravastatine, simvastatine, fluvastatine).

L'administration au long cours d'IEC ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité est recommandée chez les patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ≤ à 40 %), hypertension, diabète ou atteinte rénale chronique et chez les patients coronariens.

Place de ILTRIA dans la stratégie thérapeutique

ILTRIA est un traitement de substitution de l'association libre d'atorvastatine à la posologie de 20 mg/j, d'aspirine à 100 mg/j et de ramipril à des doses de 2,5 à 10 mg/j chez les patients traités et stabilisés par chacun des trois composants aux mêmes doses. Ces associations fixes n'ont pas montré leur intérêt clinique en termes de morbi-mortalité, d'observance ou de qualité de vie.

De plus, ces spécialités ne sont pas adaptées à la prise en charge de tous les patients du fait des doses fixes d'acide acétylsalicylique (100 mg) et d'atorvastatine (20 mg) proposées. La posologie optimale de l'aspirine dans cette indication est discutée et doit être adaptée à la situation clinique

⁵ AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: update 2006. Circulation 2006 ;113 :2363-72.

⁶ ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction

⁷ ESC guidelines 2012. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur HJ 2012;33:1635-701.

⁸ HAS. Syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, modalités de prise en charge. Mai 2007.

⁹ HAS. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Juillet 2014, mise à jour Février 2015.

¹⁰ « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » Recommandation Afssaps mars 2005

du patient. Selon les recommandations de la société européenne de cardiologie, les posologies d'aspirine vont de 75 à 160 mg/j en prévention secondaire. De même, chez les patients dont le taux de cholestérol est élevé, la posologie de 20 mg/j peut être insuffisante pour atteindre la cible thérapeutique en termes de LDL-cholestérol.

La Commission note que l'atorvastatine ne dispose pas d'AMM en prévention secondaire des accidents cardiovasculaires. Aussi, les patients traités par l'association libre de ces trois principes actifs en prévention secondaire et chez lesquels une substitution pourrait être envisagée, ne sont pas identifiables.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les pathologies cardiovasculaires sont susceptibles d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▮ Les données ne permettent pas d'évaluer l'intérêt clinique de ces associations fixes en termes de réduction de la morbidité, d'amélioration de l'observance ou de la qualité de vie. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités ne peut être établi.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, notamment la prise séparée des principes actifs.
- ▮ La place d'ILTRIA dans la stratégie thérapeutique ne peut être déterminée.

▮ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids des cardiopathies ischémiques sur la santé publique est important.

L'amélioration de la prévention secondaire des cardiopathies ischémiques est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO).

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie par rapport à l'association libre des trois principes actifs (acide acétylsalicylique, ramipril et atorvastatine) en l'absence de donnée. Dans le cadre du bon usage des médicaments, il n'est pas certain d'observer, en conditions réelles, la bonne utilisation de cette association fixe. Les spécialités ILTRIA n'apporte donc pas de réponse à un besoin de santé publique.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour les spécialités ILTRIA.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ILTRIA dans l'indication de l'AMM est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable 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 « prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en tant que traitement de substitution chez les patients adultes qui sont suffisamment contrôlés par l'association de l'acide acétylsalicylique, de l'atorvastatine et du ramipril, pris

sous forme de trois composants seuls, à doses thérapeutiques équivalentes » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

09.3 Population cible

La population cible de ILTRIA correspond aux patients en prévention secondaire des accidents cardiovasculaires qui sont suffisamment contrôlés par l'association de l'acide acétylsalicylique, de l'atorvastatine et du ramipril, pris sous forme de trois composants seuls, à doses thérapeutiques équivalentes (substitution). Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires extrapolées à la population française, le nombre de sujets ayant eu au moins un remboursement concomitant d'atorvastatine 20 mg, de ramipril 2,5, 5 ou 10 mg et d'acide acétylsalicylique entre le 01 janvier 2015 et le 31 décembre 2015 est estimé à **38 412 personnes (intervalle de confiance à 95 % : 34 428 à 42 395)**.

Cependant, en raison de l'AMM de l'atorvastatine qui se limite aux patients en prévention primaire, il ne devrait, en théorie, pas y avoir de patients en prévention secondaire sous association libre contenant de l'atorvastatine.

Conclusion : La population cible d'ILTRIA n'est donc pas quantifiable.