

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 janvier 2017

***acide acétylsalicylique
(sous forme d'acétylsalicylate de DL-lysine)***

KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachet dose

B/30 (CIP : 34009 347 441 9 8)

KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachet dose

B/30 (CIP : 34009 332 473 7 9)

KARDEGIC 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet dose

B/30 (CIP : 34009 332 265 5 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC | B01AC06 (antiagrégant plaquettaire) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indications concernées | <p>« Prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence pour les dosages 160 et 300 mg) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire : <ul style="list-style-type: none"> - après infarctus du myocarde (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75 mg uniquement) ; - dans le cadre de l'angor stable et instable (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75 mg uniquement), - lors d'angioplastie coronaire transluminale (en dehors d'un contexte d'urgence pour le dosage 75 mg uniquement) ; - après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75 mg uniquement). • Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Dates initiales (procédures nationales) : <ul style="list-style-type: none">- KARDEGIC 160 mg : 21/02/1990- KARDEGIC 300 mg : 25/09/1989- KARDEGIC 75 mg : 25/06/1998 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | KARDEGIC 75 mg et 160 mg : médicament non soumis à prescription médicale KARDEGIC 300 mg : médicament soumis à prescription médicale |
| Classification ATC | 2016 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AC Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue B01AC06 acide acétylsalicylique |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/03/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21/09/2011, la Commission a considéré que le SMR de KARDEGIC restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Prévention secondaire (y compris lors de situations d'urgence pour les dosages 160 et 300mg) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :

- Réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire :
 - après infarctus du myocarde (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75mg seulement) ;
 - dans le cadre de l'angor stable et instable (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75mg seulement),
 - lors d'angioplastie coronaire transluminale (en dehors d'un contexte d'urgence pour le dosage 75mg seulement) ;
 - après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75mg seulement).
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire. »

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

Depuis le dernier avis rendu par la Commission, aucune modification du RCP n'a été réalisée.

Suite à l'évaluation des rapports de pharmacovigilance (PSUR et bridging report) couvrant la période du 18 avril 2009 au 25 septembre 2012, des demandes de modifications du RCP ont été déposées par le laboratoire auprès de l'ANSM (en cours d'évaluation). Elles concernent notamment les ajouts suivants :

- **4.3 Contre-indications** : patients atteints de mastocytose ;
- **4.4 Mises en garde et précautions d'emploi** : concernant la prise d'alcool et l'altération de la fertilité féminine réversible à l'arrêt du traitement et précision quant au contrôle médical qui doit être strict en cas de déficit en G6PD ;
- **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** :
 - o associations déconseillées : levothyroxine et vaccin contre la varicelle ;
 - o associations à prendre en compte : acide valproïque et ténofovir ;
 - o associations faisant l'objet de précautions d'emploi : alcool, acétazolamide, métamizole.
- **4.8 Effets indésirables** :
 - o Effets gastro-intestinaux : pancréatite aiguë dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique, troubles du tube digestif haut (œsophagite, ulcération œsophagienne, gastrite érosive), troubles du tube digestif bas de type ulcères de l'intestin grêle (jéjunum, iléon) et du gros intestin (côlon, rectum), colite et perforation intestinale.
 - o Effets cardiaques : syndrome de Kounis dans un contexte de réaction d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique.
 - o Effets vasculaires : vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein, hémorragies pouvant être fatales.
 - o Effets hématologiques : pancytopenie, bicytopenie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie, hémorragie intracrânienne pouvant être fatale en particulier chez les sujets âgés, thrombopénie, anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD (voir également mises en garde et précautions d'emploi).
 - o Effets rénaux : insuffisance rénale.
 - o Effets hépatiques : hépatite chronique.
 - o Effets cutanés : érythème pigmenté fixe.
 - o Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : œdème pulmonaire non cardiogénique.
 - o Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdèmes avec de fortes doses (doses anti-inflammatoires) d'acide acétylsalicylique.
 - o Affections des organes reproducteurs et du sein : hématospermie.

A noter que le suivi des événements agranulocytose, pancytopenie, thrombocytopénie et insuffisance rénale a pris fin, celui-ci ayant abouti à une demande de modification du RCP.

Les réactions cutanées bulleuses sévères et les interactions avec le ginkgo font par ailleurs l'objet d'un suivi particulier.

La prochaine soumission des données de pharmacovigilance aux autorités de santé (PBRER couvrant la période de septembre 2012 à septembre 2017) est prévue en décembre 2017.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), KARDEGIC a fait l'objet de près de 12 millions de prescriptions. Il s'agissait principalement de prescriptions du dosage à 75 mg (plus de 9 millions de prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises sur la prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose et les modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/09/2011, la place de KARDEGIC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Recommandations ANSM, HAS. Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Juin 2012.

² Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire. Les recommandations de traitement. Mémo CNAMTs. Décembre 2013.

³ Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

⁴ Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG et al, ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33(20):2569-619.

⁵ Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016;37:267-315.

⁶ HAS. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire Juillet 2014. Mise à jour février 2015.

⁷ Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;130:e344-e426.

⁸ Windecker S et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2014;35:2541-619.

⁹ Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. AHA/ASA guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. Stroke 2014;45:2160-2236.

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 21/09/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les accidents ischémiques myocardiques ou cérébraux liés à l'athérosclérose peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités KARDEGIC 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 :**

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