

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION (Décembre 2005)

BRISPER 78 mg, comprimé effervescent

INTRODUCTION

Le 15 juillet 2004 une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire Viatrix Pharmaceuticals pour la spécialité pharmaceutique BRISPER 78 mg, comprimé effervescent. Cette AMM a été obtenue par procédure européenne de reconnaissance mutuelle à partir des Pays-Bas, Etat de référence (RMS) où cette spécialité était initialement enregistrée sous la dénomination d'ASCAL-BRISPER CARDIO-NEURO 100 mg, comprimé.

Cette demande d'AMM concerne des comprimés effervescents contenant 100 mg de carbasalate calcique, soit environ 78 mg d'acide acétylsalicylique (AAS), dans des indications de l'AAS en cardiologie et en neurologie. Cette spécialité est un comprimé effervescent de carbasalate calcique, complexe comportant 2 molécules d'acide acétylsalicylique (AAS) reliées par un pont calcium-urée. Mis en solution, le complexe libère l'AAS sous la forme d'ions acétylsalicylate, un comprimé de 100 mg de carbasalate calcique correspondant à 78 mg d'AAS. Cette aspirine soluble a une faible teneur en sodium (24,6 mg de sodium par comprimé, apportés par l'un des excipients, le carbonate de sodium).

Cette demande d'AMM est une demande indépendante (« Stand alone Application ») et repose donc sur dossier complet comportant des données pré-cliniques et cliniques principalement bibliographiques.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

Une modification de la dénomination initiale de cette spécialité a cependant été exigée afin de faire figurer le dosage d'acide acétylsalicylique libéré (78 mg) et non le dosage en carbasalate calcique initialement mentionné (100 mg), ceci afin d'éviter tout risque de confusion pour le praticien sur la dose d'AAS prescrite.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques issues de la littérature sont celles de l'AAS.

L'AAS a fait l'objet de très nombreuses études précliniques effectuées in vitro et in vivo dont l'ensemble des résultats n'a révélé aucune raison de suspecter un effet mutagène. Les études à long terme effectuées chez le rat et la souris n'ont indiqué aucun effet cancérogène de l'acide acétylsalicylique.

3. DONNEES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

Au plan cinétique, aucune étude de bio-équivalence n'a été réalisée. Le comprimé effervescent de 100 mg de carbasalate calcique se transforme en 78 mg d'ASA lorsqu'il est mis dans l'eau. Le profil de dissolution de BRISPER 78 mg est similaire dans l'eau et dans un fluide gastrique ; la dissolution complète est obtenue en 2 minutes. La dissolution de l'AAS à partir de comprimés dispersibles de 80 mg d'AAS est plus lente (30 minutes) ; on peut donc s'attendre à des Cmax d'ASA plus élevées avec cette spécialité qu'avec les comprimés dispersibles d'AAS ; cependant les AUC seront comparables et les différences de cinétique seront mineures, la dose d'AAS étant très faible par rapport aux doses antalgiques et les conséquences cliniques de l'augmentation attendue du Cmax sont considérées comme négligeables. Aucune donnée complémentaire de cinétique n'est donc jugée nécessaire.

La partie pharmacodynamique du dossier reprend les effets de l'AAS sur le thromboxane B2, la prostacycline et les autres effets de l'AAS. Contrairement à ce qui est requis dans le guideline concernant les demandes d'AMM pour les formulations d'aspirine à dose anti-agrégante plaquettaire, aucune étude spécifique de pharmacodynamie (et en particulier d'évaluation de la formation de Thromboxane B2) n'a été réalisée ; la firme ne démontre donc pas de bioéquivalence pharmacologique entre Brisper 78 mg et une aspirine soluble à délitement immédiat.

Cependant, dans le verre d'eau, 100 mg de carbasalate se transforment bien en 78 mg d'acide acétylsalicylique ; ce point n'est donc pas bloquant car avec cette spécialité la transformation survient avant ingestion.

4. DONNEES CLINIQUES

Le dossier clinique repose sur les mêmes études cliniques et méta-analyses réalisées avec l'AAS que celles qui sont le support des AMM des aspirines enregistrées en procédure nationale en France et dans les autres pays concernés. Ces études ne sont donc pas reprises dans le présent document.

Un essai clinique supplémentaire a été réalisé avec le carbasalate calcique ; cet essai porte sur 60 patients seulement et n'apporte donc pas d'information supplémentaire importante pour l'évaluation de cette spécialité.

Les indications initialement approuvées par le RMS (et donc initialement revendiquées) étaient les suivantes :

Indications thérapeutiques :

- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde,
- Traitement de l'angor instable,
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant un angor stable,
- Prévention de l'occlusion des pontages aorto-coronariens,
- Prévention secondaire après accident vasculaire cérébral constitué et sous réserve de l'exclusion préalable d'une hémorragie intracérébrale.

Des différences ont été décelées entre les indications revendiquées initialement et les indications approuvées dans certains autres pays européens concernés.

Après discussion, le libellé des indications de BRISPER 78 mg, comprimé effervescent a été modifié dans l'ensemble des pays européens concernés ; il est désormais le suivant:

Indications thérapeutiques :

BRISPER est indiqué en prévention secondaire après un premier accident myocardique ou vasculaire cérébral lié à l'athérosclérose :

- Infarctus du myocarde
- Angor stable ou instable
- Accident vasculaire cérébral (AVC) et accident ischémique transitoire (AIT), dans la mesure où une

hémorragie cérébrale est exclue.

- Occlusion du greffon après pontage aorto-coronarien.

Le libellé retenu se rapproche de celui qui existe en France dans le cadre du schéma commun des aspirines enregistrées par procédure nationale.

L'indication pour l'utilisation dans le cadre des angioplasties ne figure cependant pas dans les indications de cette spécialité.

Les autres points importants qui ont été discutés pendant cette procédure étaient les suivants :

4.1 Recherche de dose

- Divergences d'appréciation concernant la posologie :

Des différences ont été décelées entre la posologie revendiquée initialement et les posologies approuvées dans les différents pays européens concernés.

La posologie initialement proposée était de 2 comprimés par jour pendant 2 jours à la phase aiguë et de 1 comprimé par jour en traitement chronique. Pour certains, les preuves de l'efficacité d'une dose de 78 mg d'AAS n'étaient pas jugées suffisantes au regard de certaines des indications revendiquées :

- A la phase aiguë, pour la France et d'autres pays, la posologie de 78 mg par jour a été jugée insuffisante : en effet, à cette faible posologie le délai d'inhibition du thromboxane A2 (responsable de l'effet anti-aggrégant plaquettaire) est long ; l'inhibition risquant donc d'être partielle, cette dose n'est pas adaptée aux états d'urgence. Le choix fait initialement par le RMS et la firme de proposer une dose de 156 mg pendant les 2 premiers jours seulement ne repose sur aucune étude justificative.

- En traitement chronique : Pour la France, la posologie autorisée pour l'AAS dans ces indications pouvant varier entre 75 mg et 325 mg d'AAS par jour, la proposition initiale d'un traitement chronique par 1 comprimé dosé à 78 mg d'AAS paraissait acceptable. Pour d'autres, cette posologie était insuffisante dans certaines indications cardiologiques ; le maintien d'une posologie d'au moins 100 mg d'AAS par jour au décours d'un pontage aorto-coronarien et d'au moins 300 mg en post-infarctus était alors demandée en traitement chronique au long cours.

Après discussion et recherche d'un consensus, la posologie recommandée à la phase aiguë (le premier jour) est désormais de 2 comprimés par jour. La posologie recommandée par la suite est de 1 à 2 comprimés par jour. Ceci permet de laisser une certaine latitude aux prescripteurs en fonction des recommandations faites au plan national et des caractéristiques individuelles des patients.

4.2 Efficacité

- Influence de la prise d'un repas lors de l'administration de cette spécialité.

Dans le RCP approuvé initialement par le RMS figurait une phrase stipulant que la prise de nourriture n'interférerait pas avec les effets de cette spécialité.

Cependant, une étude a montré que la concentration maximale (Cmax) d'AAS était pratiquement réduite de moitié après prise d'un repas riche en glucides, graisses ou protéides par rapport à la prise à jeun : la Cmax après administration de 156 mg d'AAS avec un repas correspond à une Cmax après administration de 78 mg d'AAS à jeun, mais sans modification de l'AUC et sans données concernant les effets pharmacologiques correspondants.

La prise de nourriture diminue donc de 50 % l'absorption de l'aspirine, ce qui pour certains pourrait ne pas être négligeable en terme de répercussion pharmacodynamique (sur la formation de Thromboxane B2) et donc d'efficacité clinique pour ce très faible dosage (moins de 100 mg d'AAS).

Le problème de la réelle efficacité de cette spécialité, chez des patients qui prendraient systématiquement leur comprimé au cours d'un repas riche (en protéides, glucides et/ou en graisses) a été donc discuté. En l'absence d'étude évaluant clairement les effets de la prise d'un repas sur l'efficacité de cette spécialité, l'information sur l'absence d'effet de la prise de nourriture sur l'absorption de l'aspirine a été supprimée ; aucune recommandation particulière concernant l'horaire de prise par rapport aux repas n'a été retenue dans le cadre de la procédure européenne. Certains jugeaient préférable de recommander la prise au moins 15 min avant un repas ; cependant, cette recommandation n'est pas solidement étayée et ne figure pas non plus dans les AMM françaises des aspirines à très faible dose enregistrées par procédure nationale.

4.3 Tolérance

Les principaux points qui ont été discutés étaient les suivants:

- Absence de justification du libellé initialement proposé qui suggérait une meilleure tolérance gastrique de cette forme d'aspirine (rubrique 4.8)

La rubrique relative aux effets indésirables initialement proposée par le RMS spécifiait que le risque de saignement gastrique et d'ulcère dépendant de la solubilité du comprimé, la fréquence et la sévérité des effets secondaires gastriques étaient réduites avec cette spécialité.

Cependant, cette affirmation n'a pas été jugée correctement étayée.

En effet, les recommandations européennes concernant les faibles dosages d'AAS exigent des preuves cliniques dans des études montrant une diminution des événements cliniques sévères (comme saignements sévères, saignements nécessitant une hospitalisation, perforations...).

Cette spécialité n'ayant pas apporté de preuve de ce type, le libellé suggérant une meilleure tolérance gastrique pour cette spécialité a été supprimé.

- Quelques autres différences/divergences ont été discutées ; elles touchaient principalement les rubriques « contre-indications », « mise en garde et précautions d'emploi » et l'information sur les événements secondaires et leur fréquence (rubriques 4.3, 4.4 et 4.8) du RCP proposé initialement par le RMS par rapport au schéma commun validé en France pour l'AAS dans ces indications. Ces divergences n'étaient pas majeures ; le libellé retenu pour les effets indésirables est plus précis et donne la fréquence de ces effets par système organe ; le libellé final des autres rubriques se rapproche de celui validé par le schéma commun français.

5. RAPPORT BENEFICE RISQUE

Le rapport bénéfice/risque de cette spécialité est très positif. Le traitement par AAS fait l'objet de recommandations d'utilisation systématique dans la population cible. Il se base sur un niveau de preuve élevé, fondé sur des méta-analyses et des résultats individuels d'essais cliniques montrant un bénéfice sur des critères cliniques majeurs (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) et se traduit chez les patients à haut risque par un gain en mortalité toutes causes.

CONCLUSION

Une autorisation de mise sur le marché a été octroyée le 15 juillet 2004 au laboratoire Viatrix Pharmaceuticals pour la spécialité pharmaceutique BRISPER 78 mg, comprimé effervescent. Cette aspirine soluble a une faible teneur en sodium ; elle contient 24,6 mg de sodium par comprimé.

Le RCP final, accepté par l'ensemble des pays européens concernés, prend en compte la plus grande partie des remarques faites par la France et se rapproche du schéma commun de l'aspirine à faible dose dans les indications cardio- et neurovasculaires.

L'indication pour l'utilisation dans le cadre des angioplasties ne figure pas dans les indications revendiquées pour cette spécialité. Quelques autres divergences de libellé persistent par rapport au schéma commun retenu pour l'aspirine à dose anti-agrégante enregistrée en procédure nationale, mais elles ne sont pas majeures.