

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DUOPLAVIN (association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique, anti-agrégants plaquettaires)**Pas d'avantage clinique démontré en prévention des événements liés à l'athérothrombose par rapport à l'utilisation conjointe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique pris séparément**

L'essentiel

- DUOPLAVIN est une association fixe de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique disponible sous deux dosages : 75 mg de clopidogrel associé à 75 mg ou 100 mg d'acide acétylsalicylique.
- Il est indiqué en substitution, chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique, en prévention des événements liés à l'athérothrombose, pour :
 - syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ;
 - infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.
- Aucune étude clinique n'ayant étudié spécifiquement cette association fixe, son intérêt n'a pas été démontré en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Stratégie thérapeutique

- A la phase aiguë d'un syndrome coronaire aigu (SCA) ST –**
 - Trois situations cliniques peuvent être distinguées :
 - Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : le recours en urgence, dans les 3 heures, à une stratégie invasive immédiate (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) est justifié.
 - Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement, mais il existe un risque de complications aiguës : la stratégie invasive peut-être différée jusqu'à 72 heures après le diagnostic.
 - L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.
 - Dans tous ces cas, le traitement médicamenteux associe, notamment, la prescription d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire), d'acide acétylsalicylique et d'un bêta-bloquant. Il est utile d'associer le clopidogrel avec l'acide acétylsalicylique dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou non) et le niveau de risque estimé.
- A la phase aiguë d'un SCA ST +**
 - La désobstruction coronaire précoce contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre l'angioplastie et la fibrinolyse se fait en fonction de la situation clinique, et surtout du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie.
 - Le traitement médicamenteux associe, notamment, la prescription d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire), d'acide acétylsalicylique et, éventuellement, en cas d'angioplastie, d'un anti-GPIIb/IIIa. Le clopidogrel est prescrit soit en association à l'acide acétylsalicylique, soit seul si l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué. Le clopidogrel doit être débuté par une dose de charge de 300 mg suivie d'une prise quotidienne de 75 mg. Chez les patients de plus de 75 ans, la dose de charge n'est pas administrée.
- En dehors de la phase aiguë (post-hospitalisation)**

Le traitement médicamenteux comprend notamment l'acide acétylsalicylique associé pendant 9 à 12 mois (au moins 12 mois en cas de pose d'un stent actif) au clopidogrel à la dose de 75 mg/j.
- Place des spécialités dans la stratégie thérapeutique**

DUOPLAVIN 75/75 et 75/100 sont des médicaments de deuxième intention, dont la prescription n'est envisageable que chez des patients adultes déjà traités par clopidogrel et acide acétylsalicylique aux mêmes doses.

L'intérêt d'une association à dose fixe dans la prise en charge des patients avec syndrome coronaire aigu, par rapport à la prise séparée des deux médicaments, n'est pas établi. De plus, ces spécialités ne sont pas adaptées à la prise en charge de tous les patients.

Données cliniques

- La bioéquivalence entre les associations fixes DUOPLAVIN 75/75 et 75/100 et les associations libres de clopidogrel 75 et d'acide acétylsalicylique 75 ou 100 mg a été démontrée.
- Les études ne permettent pas de documenter l'efficacité de DUOPLAVIN dans ces indications. Par ailleurs, la réduction de la morbi-mortalité n'a pas été établie avec les associations libres de 75 mg de clopidogrel + 75 ou 100 mg d'aspirine.
- Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique sont hémorragiques (hématomes, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale) et digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie). Une attention particulière devra être apportée en cas d'arrêt de DUOPLAVIN, notamment lors de la réalisation d'un acte invasif médical ou chirurgical. Si cet acte est programmé, la bithérapie devra être systématiquement substituée par une monothérapie par acide acétylsalicylique ou clopidogrel, conformément aux recommandations en vigueur¹.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DUOPLAVIN est important.
- DUOPLAVIN 75 mg/75 mg et 75 mg/100 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de leurs composants pris séparément.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

1 – « Gestion du traitement anti-plaquettaire oral chez les patients porteurs d'endoprothèses coronaires », SFAR 2006.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

