

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
15 avril 2015****EFIENT 10 mg, comprimé pelliculé****B/30 (CIP : 34009 398 796 9 7)****B/30 x1 (CIP : 34009 392 120 3 6)**

Laboratoire LILLY FRANCE SAS

DCI	prasugrel chlorhydrate
Code ATC (2014)	B01AC22 (inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, thiénoypyridine)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. »

SMR	Important.
ASMR	Les données nouvelles ne modifient pas l'appréciation faite précédemment. La Commission considère que l'association EFIENT (prasugrel) 10 mg + aspirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association clopidogrel + aspirine dans le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu devant être traité par intervention coronaire percutanée.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention, en association à l'aspirine.
Recommandations	

02 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 25 février 2009 (procédure centralisée). Rectificatif AMM du 18 décembre 2013 (modifications du RCP suite aux résultats des études ACCOAST et TRILOGY-ACS notamment).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014 B Sang et organes hématopoïétiques B01A Antithrombotiques B01AC Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue B01AC22 prasugrel
--------------------	--

03 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter à compter du 01/01/2010 par arrêté du 28/12/2009 (JO du 01/01/2010).

Dans son avis d'inscription du 22/07/2009, la Commission a considéré que le SMR de EFIENT 10 mg comprimé était important dans les indications de l'AMM en précisant que chez les patients de plus de 75 ans et/ ou de moins de 60 kg, l'évaluation du rapport efficacité/effets indésirables se poursuivait. Elle avait considéré que EFIENT n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association clopidogrel + aspirine.

Depuis le précédent examen, de nouvelles données cliniques sont disponibles. Les résultats de deux études cliniques (TRILOGY-ACS et ACCOAST) et des données de pharmacovigilance, après évaluation de l'EMA, ont entraîné une modification du RCP de la spécialité. Des données d'utilisation issues de registres de patients européens sont disponibles.

Sur la base des nouvelles données disponibles, le laboratoire demande une réévaluation de l'ASMR (V à IV) chez les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg.

04 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. »

05 POSOLOGIE

« EFIENT doit être initié à une dose de charge unique de 60 mg, puis poursuivi par une dose de 10 mg une fois par jour.

Chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP. Les patients sous EFIENT doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique tous les jours (dose de 75 mg à 325 mg).

Chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (SCA) pris en charge par une ICP, l'arrêt prématuré de tout antiagrégant plaquettaire, y compris EFIENT, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente du patient. Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt d'EFIENT soit cliniquement indiqué.

Situations particulières :

- Patients de plus de 75 ans : l'utilisation d'EFIENT chez les patients ≥ 75 ans est en général déconseillée. Si, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur, le traitement est jugé nécessaire chez les patients ≥ 75 ans, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Les patients ≥ 75 ans présentent une sensibilité accrue de survenue d'un saignement et une exposition plus élevée au métabolite actif du prasugrel

- Patient de poids < 60 kg : EFIENT doit être administré sous forme d'une dose de charge unique de 60 mg puis poursuivi à une dose de 5 mg une fois par jour. La dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Ceci est dû à une augmentation de l'exposition au métabolite actif du prasugrel et à un risque accru de saignement chez les patients < 60 kg lorsqu'ils reçoivent une dose quotidienne de 10 mg par comparaison avec les patients ≥ 60 kg.

- Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale, y compris les patients avec une insuffisance rénale terminale. L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients avec une insuffisance rénale.

- Insuffisance hépatique : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh). L'expérience thérapeutique est limitée chez les patients présentant une anomalie légère à modérée de la fonction hépatique. EFIENT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-)

L'objectif de la prise en charge est d'éviter le décès et la survenue d'un infarctus du myocarde transmural. Le moment optimal de la reperfusion myocardique est déterminé à l'aide de scores de risque (scores TIMI ou GRACE par exemple). Trois situations cliniques peuvent être distinguées :

- Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : le recours en urgence à une stratégie invasive immédiate (dans les 120 minutes) est alors justifié.

- Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement bien qu'existe un risque aigu de complications : dans ce cas la stratégie invasive (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) peut être différée jusque dans les 72 heures après ce diagnostic.

- L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive. Le traitement médicamenteux associe notamment la prescription d'un anticoagulant (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, fondaparinux, bivalirudine), d'antiagrégant plaquettaire (aspirine + clopidogrel ou prasugrel ou ticagrélor) et d'un bêta-bloquant. Cette association est possible dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou conservatrice) et le niveau de risque estimé.

Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)

Selon une conférence de consensus française (2006)¹, l'occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire, à l'origine de la nécrose ischémique d'une région myocardique nécessite la désobstruction coronaire précoce qui contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre les deux techniques disponibles (angioplastie ou fibrinolyse) se fait au regard de la situation clinique, surtout en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie. La fibrinolyse est recommandée si le délai nécessaire entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle est estimé supérieur à 45 minutes. Après fibrinolyse, le patient doit être dirigé vers un centre disposant d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle. La stratégie de reperfusion dépend de l'heure de début des symptômes, la fibrinolyse étant envisageable lorsque la crise a commencé moins de 3 heures avant l'arrivée des secours.

Le traitement médicamenteux associe notamment un anticoagulant (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, fondaparinux, bivalirudine), l'aspirine, un anti-GPIIb/IIIa discuté en cas d'angioplastie. Le clopidogrel (PLAVIX) est prescrit soit en association à l'aspirine, soit seul si l'aspirine est contre-indiqué. Le ticagrélor ou le prasugrel représente une alternative au clopidogrel.

¹ Recommandations professionnelles. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus 23 novembre 2006 Paris (faculté de médecine Paris V). Avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la HAS.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de EFIENT sont les autres antiagrégants plaquettaires, indiqués en association à l'aspirine, dans le traitement des SCA traités par ICP, d'emblée ou retardée.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
PLAVIX 75 et 300 mg, cp (clopidogrel) Sanofi-Aventis	Oui	Prévention des événements athérombotiques : Le clopidogrel est indiqué : Chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours). Chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu : - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS). - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.	Avis du 18/12/2002 (SCA ST-) Avis du 6 juin 2007 (SCA ST+) 20/02/2008 (avis de réinscriptio n)	important important	ASMR II en terme d'efficacité, versus la prise en charge standard comprenant l'AAS/ ASMR III (modérée) dans la prise en charge des patients suivants : infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique). (avis du 6 juin 2007)	Oui
BRILIQUE 90 mg, cp (ticagrelor) AstraZeneca	Oui	BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aortocoronaire (PAC).	19/10/2011 et 07/12/2011	important	En association à l'aspirine, BRILIQUE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) par rapport au clopidogrel dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus en termes d'efficacité.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique : ces médicaments sont tous des thiényopyridines, le ticagrelor étant un antagoniste réversible des récepteurs P2Y12 à l'ADP.

Autre comparateur :

La ticlopidine (TICLID 250 mg, comprimé, Sanofi Aventis) est indiquée pour la « prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent) ». Cependant sa place dans la stratégie thérapeutique est actuellement très limitée en raison de son profil de tolérance et de l'existence d'alternative.

07.2 Autres technologies

Sans objet

► Conclusion

Le clopidogrel (PLAVIX) et le ticagrélor (BRILIQUE) sont les comparateurs cliniquement pertinents de EFIENT.

08 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	Celle de l'AMM. Depuis le 11/09/2010, une recommandation de traitement a été publiée (sans exclusion de remboursement): l'utilisation du prasugrel est considérée la plus économique chez les patients à haut risque de mortalité cardiovasculaire et chez les patients à faible risque de saignement (patients âgés de moins de 75 ans et pesant 60 kg ou plus)
Italie	Oui	Celle de l'AMM. Décision du 03/02/2010
Espagne	Oui	Si l'administration se fait à l'hôpital, le remboursement est de 100% ; le remboursement de la prescription en ambulatoire dépend du revenu net du patient : 40%, 50% ou 60%- Décision du 26/11/2009. Remboursement de l'indication (sans restrictions) avec confirmation préalable que le patient répond aux critères du RCP
Angleterre	Oui	Celle de l'AMM. Décision du 07/2014.

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juillet 2009 (inscription sécurité et collectivités)
Indication	« EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée ».
SMR (libellé)	Important NB. La population cible d'EFIENT a été définie par les patients ayant un syndrome coronaire aigu traité par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. Les patients de plus de 75 ans, de moins de 60 kg et ceux ayant un antécédent d'AIT ou d'AVC sont exclus de cette population.
ASMR (libellé)	L'association EFIENT (prasugrel) 10 mg + aspirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à l'association clopidogrel + aspirine pour le traitement des

	patients ayant un syndrome coronaire aigu devant être traités par intervention coronaire percutanée.
Etudes demandées	Sans objet.

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté :

- les résultats de plusieurs analyses en sous-groupes (Wiviott et al, 2011² et Ruff et al, 2012³) de l'étude pivot TRITON-TIMI 38 déjà analysée par la Commission (cf avis du 22/07/2009),
- les données d'une étude randomisée (ACCOAST⁴) ayant comparé deux modalités d'administration de prasugrel,
- les données d'études observationnelles d'utilisation en vie réelle (cf chapitre 10.1.3),
- des données de pharmacovigilance.
- les données d'une étude randomisée (TRILOGY-ACS) ayant comparé prasugrel et clopidogrel chez des patients pris en charge médicalement (indication hors AMM).

010.1 Efficacité

10.1.1 Analyses en sous-groupes de l'essai pivot TRITON-TIMI 38

Analyse dans le sous-groupe des patients chez lesquels la dose de 10 mg/j de prasugrel est recommandée par l'EMA et la FDA (patients < 75 ans, > 60 kg et sans ATCD d'AIT/AVC (Wiviott et al, 2011²))

Compte tenu des recommandations d'utilisation du dosage à 10 mg d'EFIENT, l'objectif de cette analyse en sous-groupe est d'analyser les résultats de l'étude pivot TRITON-TIMI 38 dans trois les sous-groupes suivants définis *a posteriori* (cf. figure 1) en fonction de l'âge, du poids et des ATCD d'AVC/AIT.

Les analyses de survie ont été utilisées afin de comparer les résultats en fonction :

- du traitement administré (prasugrel versus clopidogrel)
- de l'appartenance ou non des sujets à la cohorte de base (groupe I).

Les événements précoces ont été rapportés par des estimations Kaplan-Meier à 30 jours et les événements tardifs par une analyse de repères (« landmark analysis ») excluant les événements non fatals avant 30 jours.

Résultats

La population évaluée a été répartie en 3 groupes selon les caractéristiques des patients à l'inclusion (cf. figure 1) :

- les patients pour lesquels prasugrel est désormais contre-indiqué car ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus de la cohorte générale des patients indépendamment de leur âge et de leur poids. Ils ont constitué le groupe III (518 patients, soit 4% de l'effectif total de l'étude pivot TRITON-TIMI 38). 137 patients (1%) ne faisant pas partie de la population pour laquelle le

² Wiviott SD et al. Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. Am J Cardiol 2011;108(7):905-11.

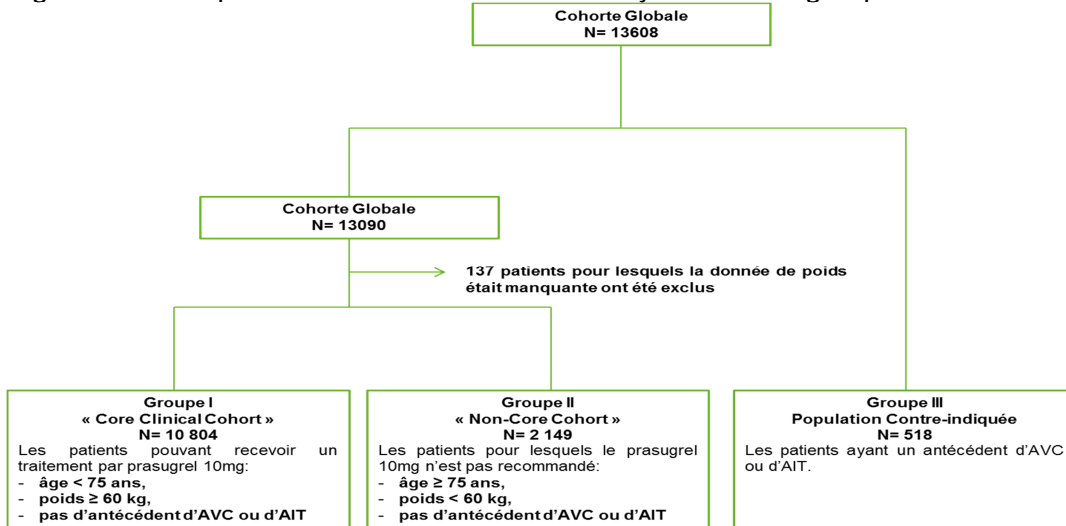
³ Ruff CT et al. Safety and efficacy of prasugrel compared with clopidogrel in different regions of the world. Int J Cardiol 2012;155:424-9.

⁴ Montalescot et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2013;369:999-1010.

prasugrel est contre-indiqué, mais pour lesquels la donnée du poids était manquante, ont été exclus.

- les patients restants ont été répartis dans le groupe I ou II selon leur âge et leur poids à l'inclusion : groupe I (10 804 patients, 79% de l'effectif total), groupe II (2149 patients, 16% de l'effectif total).

Figure 1 : description des trois cohortes de l'analyse en sous-groupe



Caractéristiques démographiques et cliniques de la population

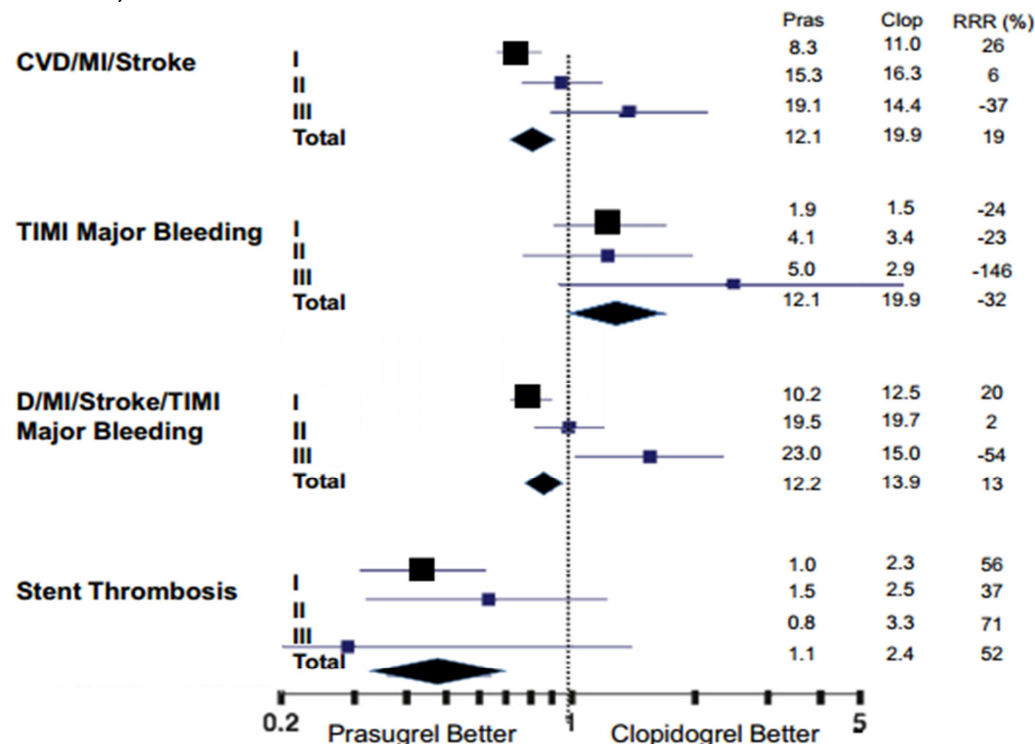
Les patients du groupe I par rapport aux patients du groupe II ont été :

- plus susceptibles d'avoir un SCA ST+ (STEMI),
- plus souvent des hommes et des fumeurs
- reçu plus souvent des anti-GPIIb/IIIa, des β-bloquants et des statines
- moins de comorbidités tels HTA, diabète, antécédents d'IDM, maladie rénale chronique, ICP multitrunculaire.

Les caractéristiques initiales des patients du groupe I étaient similaires dans le groupe prasugrel et le groupe clopidogrel.

Résultats d'efficacité

Dans chacun des trois sous-groupes les résultats en termes d'événements sont (cf. figure 2 ci-dessous) :



Dans le sous-groupe I, dans lequel le prasugrel à la dose d'entretien de 10 mg a été utilisé selon les conditions de remboursement en France, le critère principal de jugement, la survenue d'un événement du critère composite (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal), a été plus faible dans le groupe prasugrel (8,3%) que dans le groupe clopidogrel (11,0%), HR 0,74 (IC95% [0,66-0,84], $p < 0,0001$).

Ce bénéfice a été observé :

- pour le critère primaire avant 30 jours (5,0% versus 7,0% ; $p < 0,0001$) et au-delà de 30 jours (3,6% versus 4,5% ; $p = 0,027$),
- pour l'IDM seul avant 30 jours (4,5% versus 6,3% ; $p < 0,0001$) et au-delà de 30 jours (2,4% versus 3,4% ; $p = 0,0032$)

Les thromboses de stent (critère secondaire dans l'étude pivot) ont été moins nombreuses dans le groupe prasugrel (1,0%) que dans le groupe clopidogrel (2,3%), HR 0,44 (IC95% [0,31-0,62], $p < 0,0001$).

Risque hémorragique

- saignements TIMI majeurs : aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes (1,9% sous prasugrel versus 1,5% sous clopidogrel, HR 1,24 (IC95% [0,91-1,69], $p = 0,17$).
- saignements TIMI majeurs ou mineurs : ils ont été plus nombreux dans le groupe prasugrel (3,9%) que dans le groupe clopidogrel (3,0%), HR 1,26 (IC95% [1,02-1,57], $p = 0,033$).

Durant les 30 premiers jours de traitement, aucune différence n'a été mise en évidence pour les saignements TIMI majeurs ou TIMI majeurs ou mineurs (1,9% versus 1,6% ; $p = 0,19$).

Au-delà de 30 jours de traitement (« landmark analysis »), le taux de saignement TIMI majeurs ou mineurs a été de 2,1% dans le groupe prasugrel et de 1,5% dans le groupe clopidogrel, $p = 0,097$.

Bénéfice clinique net

Il a été évalué par un critère composite combinant décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal et saignement TIMI majeur non lié à un pontage. Les résultats sont en faveur du groupe prasugrel (10,2% versus 12,5% ; HR 0,80, (IC95% [0,71-0,89], $p < 0,0001$).

Dans le groupe II :

- les événements ont été plus nombreux dans le groupe II que dans le groupe I (p interaction=0,07).
- Critère principal de jugement et thromboses de stent : aucune différence n'a été mise en évidence ($p = 0,61$ et 0,17 respectivement)

Dans le groupe III :

- Critère principal de jugement : résultats en défaveur du prasugrel (19,1% versus 14,4%, HR 1,37 (IC95% [0,89-2,13], $p = 0,15$).
- Thromboses de stent : aucune différence n'a été mise en évidence ($p = 0,10$).

Effets indésirables

Il y a eu davantage de saignements chez les patients du groupe II que chez ceux du groupe I. Pour autant, les taux de saignements relatifs du prasugrel par rapport au clopidogrel ont été similaires entre ces deux groupes (Groupe II : taux de saignement TIMI majeur HR de 1,23 ; IC95% [0,77-1,97], $p = 0,40$). On peut estimer le NNH (Number Needed to Harm) pour un saignement TIMI majeur en excès sous prasugrel : 250 patients dans le groupe I, 142 patients dans le groupe II.

Conclusion

Les résultats de cette analyse post-hoc suggèrent que chez les patients pour lesquels le prasugrel à dose d'entretien de 10 mg est recommandé, une diminution importante des événements cardiovasculaires ischémiques avec prasugrel versus clopidogrel, associée à un taux comparable de saignements TIMI mineurs ou majeurs (jusqu'à 30 jours et au-delà de 30 jours). Selon ces données, le prasugrel à dose d'entretien de 10 mg/j a un ratio bénéfice/risque favorable par rapport au clopidogrel chez les patients de moins de 75 ans, de plus de 60 kg et sans antécédents

d'AVC ou d'AIT (population remboursée en France). Néanmoins, le surrisque hémorragique en défaveur du prasugrel n'est pas éliminé, même s'il semble réduit dans cette population. De plus, ces résultats doivent être interprétés avec prudence : il s'agit d'une analyse post-hoc.

Analyse en sous-groupe selon la répartition géographique (Ruff et al, 20123)

L'objectif était de comparer les résultats entre prasugrel et clopidogrel selon la région ou la zone géographique d'inclusion des patients. L'analyse a été faite en définissant cinq « régions » d'inclusion : Amérique du Nord (32% de l'effectif total), Amérique du Sud (4%), Europe de l'Ouest (26%), Europe de l'Est (24%) et Afrique/Moyen-Orient/Asie Pacifique (14%). Les caractéristiques des patients, les traitements concomitants, l'âge, le type de stent, les comorbidités ainsi que le type de SCA ont différencié en fonction de ces régions. Une analyse de sensibilité a été faite également en distinguant les pays selon deux catégories (pays développés, 71% de l'effectif global ; pays en voie de développement, 29%) sur la base de leur index de développement humain (IDH). Ces analyses n'ont pas révélé d'hétérogénéité des résultats entre la population globale et ces sous-groupes définies selon les régions et selon la catégorie (pays développés et en voie de développement). L'interprétation de ces résultats doit être prudente. Les patients ont été randomisés indépendamment de la région où ils ont été inclus sans de gestion du hasard pour l'interprétation des résultats.

10.1.2 Etude randomisée : ACCOAST4

Contexte et objectif

Soixante-quinze pour cent (75%) des patients ayant un SCA ST- dans l'étude pivot TRITON-TIMI38 avaient reçu une dose de charge de prasugrel ou de clopidogrel au moment de l'angioplastie. Ce schéma de traitement a été discuté par le CHMP puisqu'il différait des recommandations européennes qui préconisaient de traiter les patients avant l'angiographie. Cette recommandation se fondait sur une étude faite avec le clopidogrel dans un contexte de prise en charge technique, pharmacologique et organisationnel différent du contexte actuel (Mehta, 2001).

C'est pourquoi l'étude ACCOAST avait pour objectif de comparer deux moments d'administration de la dose de charge de prasugrel de 30 mg chez des patients ayant une SCA ST- : avant ou après coronarographie pour ICP.

L'étude, d'une durée de 30 jours, a inclus 4 033 patients ayant un SCA ST- avec élévation de la troponine et pour lesquels une coronarographie suivie d'une ICP était prévue dans les 2 à 48 heures suivant la randomisation. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 30 mg de prasugrel avant la coronarographie puis 30 mg au moment de l'ICP (groupe pré-traitement), soit un placebo avant l'ICP puis 60 mg de prasugrel au moment de l'ICP (groupe contrôle).

Le critère de jugement principal était un critère composite combinant : décès d'origine cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), revascularisation en urgence (RU), ou utilisation en urgence d'inhibiteurs de la glycoprotéine (anti-GPIIb/IIIa) dans les 7 jours suivant la randomisation.

Résultats

Comparée aux patients recevant la dose de charge de prasugrel au moment de l'ICP, la fréquence du critère principal de jugement n'a pas été réduite chez les patients recevant du prasugrel dès le diagnostic, avant la coronarographie (hazard ratio avec pré-traitement : 1,02 (IC95% [0,84;1,25], p = 0,81).

Pour les patients ayant reçu la dose de charge de prasugrel dès le diagnostic, celle-ci a été administrée 4 heures en moyenne avant la coronarographie.

Les patients ayant eu une dose de charge précoce (N=2 037) ont eu une plus de saignements non TIMI majeurs lié à un pontage coronarien par comparaison aux patients du groupe contrôle (N=1 996), hazard ratio = 2,95 (IC95% [1,39;6,28], p= 0,003).

Le taux de saignements majeurs selon les critères TIMI (incluant les saignements avec et sans rapport avec un pontage aorto-coronarien) survenant dans les 7 jours suivant la randomisation a

été plus élevé chez les sujets du groupe dose de charge précoce (N= 2 037) que chez ceux du groupe contrôle (N= 1 996), hazard ratio = 1,90 (IC95% [1,19;3,02], p= 0,006.

En conclusion, chez les patients ayant un SCA ST- traités par revascularisation par ICP une dose de charge précoce de prasugrel ne réduit pas la survenue des événements ischémiques majeurs et augmente le risque de saignements majeurs à 30 jours par rapport à l'administration uniquement au moment de l'ICP.

Les résultats de cette étude ont été intégrés au RCP d'EFIENT. De plus, une lettre a été adressée aux professionnels de santé par l'ANSM en décembre 2013 précisant que « chez les patients avec un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge d'EFIENT doit donc être administrée uniquement au moment de l'ICP afin de minimiser le risque de saignement. »

10.1.3 Etude TRILOGY-ACS

L'étude TRILOGY-ACS, réalisée chez les patients ayant un SCA ST- pris en charge médicalement sans revascularisation (indication hors-AMM), est mentionnée dans le RCP d'EFIENT.

Cette étude d'une durée de 30 mois a inclus 9 326 patients présentant un SCA ST- pris en charge médicalement sans revascularisation.

Le prasugrel (utilisé hors-AMM dans cette étude) n'a pas significativement réduit la fréquence du critère composite d'évaluation comprenant les décès cardiovasculaires, les IDM non fatals ou les AVC non fatals, comparativement au clopidogrel.

L'incidence des saignements majeurs selon les critères TIMI (incluant saignements engageant le pronostic vital ou fatals et hémorragie intracrânienne) a été similaire chez les patients traités par prasugrel et chez les patients traités par clopidogrel. Les patients ≥ 75 ans ou ceux de moins de 60 kg (n = 3022) ont été randomisés à 5 mg de prasugrel. Comme pour les patients <75 ans et ≥ 60 kg traités par 10 mg de prasugrel, il n'y a pas eu de différence en termes d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par 5 mg de prasugrel et les patients traités par 75 mg de clopidogrel. L'incidence des saignements majeurs était similaire chez les patients traités par 5 mg de prasugrel et ceux traités par 75 mg de clopidogrel. Une dose de prasugrel à 5 mg a induit un effet antiplaquettaire supérieur à une dose de clopidogrel à 75 mg. Le prasugrel doit être utilisé avec précaution chez les patients ≥ 75 ans et chez les patients pesant <60 kg.

010.2 Effets indésirables

10.2.1 Rapport du Comité Technique de Pharmacovigilance

Les données françaises portant sur EFIENT depuis le début de sa commercialisation en France (06/01/2010) jusqu'au 19/02/2013 et les données de pharmacovigilance européennes depuis l'autorisation européenne de mise sur le marché de cette spécialité (25/02/2009) jusqu'au 25/08/2012 (dernier PSUR soumis) ont été analysées par le Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV du 18 mars 2013).

Le CTPV a présenté les résultats suivant :

« Au cours des 37 mois de ce suivi, 114 cas d'effets indésirables graves ont été notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (n=64) et au laboratoire (n=113 dont 63 doublons) par les professionnels de santé

Les saignements rapportés ont été essentiellement d'origine digestive ou intracrânienne. Les phénomènes allergiques ont déjà fait l'objet d'une modification du RCP. Les autres effets notifiés ne constituent pas un signal.

Les conditions de prescription restreintes chez les personnes de plus de 75 ans ou celles ayant un poids inférieur à 60 kg ont été confortées par deux études cliniques. Cependant, la prescription

chez la personne de plus de 75 ans demeure, et est responsable d'effets indésirables, principalement de nature hémorragique.

Les résultats de l'étude observationnelle FAST MI sont rassurants et complètent le profil de sécurité du prasugrel. Les données françaises sont comparables aux données mondiales. »

Le rapport précise aussi que « 5 142 cas ont été rapportés entre le 25/02/2009 et le 25/08/2012 au niveau international. Un décès a été rapporté dans 5,4% des cas (277 décès).

Les risques potentiels de cancer colorectal, d'hémorragie intraoculaire, de phototoxicité, d'insuffisance hépatocellulaire et de neutropénie ainsi que l'utilisation hors AMM d'EFIENT font l'objet d'une surveillance particulière, au niveau européen. »

Le rapporteur conclut que les effets indésirables décrits sont ceux attendus en raison des propriétés pharmacologiques. Le rapporteur propose que la rubrique « mise en garde et précautions d'emploi » du RCP soit plus précise concernant les patients ayant une insuffisance rénale. »

10.2.2 Données internationales de pharmacovigilance

Depuis la commercialisation du produit, la population ayant reçu EFIENT dans le monde est estimée à environ 1 776 000, soit une exposition cumulée de 993 000 patients-années (35,5% pour l'Europe et 58,8% pour les USA).

Un total de 9 597 effets indésirables a été notifié depuis la commercialisation du produit, dont 4 202 graves. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>10%) ont été des hémorragies (notamment gastro-intestinales, rectales, rétro-péritonéales), la diarrhée, des nausées et douleurs abdominales. Parmi les autres événements rapportés, les plus fréquents ont été thrombose du pontage et douleur thoracique. A noter qu'ils peuvent être liés en partie à la pathologie sous-jacente.

L'ensemble de ces données a été reprise dans le dernier PSUR disponible couvrant la période entre le 26 février 2013 et le 25 août 2013.

Les données de tolérance relatives aux études observationnelles sont présentées au chapitre 10.3.2.

10.2.3 Données issues du RCP

Thrombopénie

Dans les études cliniques, le taux d'incidence des thrombocytopénies a été de 6,25/1 000 patients-années sous prasugrel et de 5,34 sous clopidogrel. Une thrombocytopénie a été très rarement rapportée en post-AMM (0,005%) sur plus de 1,8 millions de patients exposés. Lorsqu'elles étaient symptomatiques, elles ont donné lieu à des pétéchies, épistaxis et des saignements. Le plus souvent le patient peut être asymptomatique. Le PGR a fait l'objet d'une mise à jour en intégrant la thrombopénie comme risque identifié et cet effet indésirable.

Purpura thrombotique thrombocytopénique

A la suite d'une demande de la FDA, le laboratoire a réalisé une revue des cas potentiels enregistrés de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). Au cours du développement clinique, aucun cas n'avait été rapporté dans le bras prasugrel. La survenue de cet effet paraît très rare, avec un taux après la commercialisation estimé à 0,001% pour 1,8 million de patients exposés. Le PGR a fait l'objet d'une mise à jour en intégrant le PTT comme risque identifié

Risque d'hypersensibilité incluant des angio-œdèmes

Des cas d'hypersensibilité graves incluant des angio-œdèmes ont été rapportés sous prasugrel. Certains cas ont concerné des patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité au clopidogrel.

Risque de saignement augmenté en cas d'altération de la fonction rénale

La proportion des hémorragies est doublée chez les patients traités par prasugrel et ayant une fonction rénale altérée par rapport à ceux sans altération de la fonction rénale. Cette population a risque fait déjà l'objet de mises en garde dans le RCP de la spécialité.

010.3 Données d'utilisation/de prescription

10.3.1 Données du panel IMS (DOREMA-EPPM)

Selon les données IMS (cumul mobile annuel Automne 2014), EFIENT a fait l'objet de 119 000 prescriptions.

Caractéristiques des patients :

- Sexe : près de 85,7% des patients étaient des hommes.
- Age : la proportion de patients âgés de 75 ans et plus a été de 2,2%.

Types de prescripteurs : les prescriptions ont été effectuées par des médecins généralistes (65,7% des prescriptions) et par des cardiologues (34,3%) sachant qu'il s'agissait d'un renouvellement de prescription dans 91,1% des cas.

Co-prescriptions : prasugrel a été prescrit en association avec une statine (77,65% des prescriptions), un antiulcéreux (21,86%) et un antihypertenseur (IEC 53,17% et β -bloquant 81,03%). Un antiagrégant plaquettaire (aspirine) était associé au prasugrel pour 86,33% des prescriptions.

10.3.2 Etudes observationnelles

Les données de cinq études observationnelles européennes faisant partie du PGR décrivent les conditions d'utilisation du prasugrel.

Les résultats de l'étude B011 ne seront pas décrits en raison de faiblesses méthodologiques importantes : étude rétrospective d'utilisation du prasugrel chez des patients suivis en ambulatoire, fondée sur des données dont la qualité est discutable (31% de données manquantes sur le diagnostic associé à la prescription de prasugrel) et dans laquelle la représentativité du panel n'est pas assurée.)

Etude B016 : registre français FAST-MI 2010

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, non interventionnelle qui suit un échantillon de patients inclus en France avec un infarctus du myocarde (IDM) et admis en octobre/novembre 2010 dans les 213 centres français participant à l'étude. Son objectif est de décrire l'usage du prasugrel et du clopidogrel en pratique clinique et l'évolution clinique des patients durant l'hospitalisation et après un suivi de 12 mois.

Deux populations (A et B) issues de la cohorte « hospitalisation » ont été définies : la population A (3 034 patients), constituée des patients traités par prasugrel ou clopidogrel durant leur hospitalisation et la population B (2 372 patients), des patients recevant ces médicaments et revascularisés par ICP.

Données relative au bon usage du médicament :

- 89% des patients traités par prasugrel durant l'hospitalisation ont bénéficié d'une ICP (cohorte hospitalisation)
- 96% des patients ayant reçu une prescription de prasugrel à la sortie de l'hôpital ont bénéficié d'une ICP durant l'hospitalisation (cohorte de suivi de 12 mois).

- La première dose de prasugrel administrée à l'hôpital a été de 60 mg pour 75% des patients et de 10 mg pour 17% des patients.
- Parmi les patients traités par ICP et pour lesquels du prasugrel a été prescrit à la sortie de l'hôpital :
 - o 96% (735/763) étaient âgés de moins de 75 ans
 - o 97% (725/745) pesaient 60 kg ou plus
 - o 99,7% (761/763) n'avaient pas d'antécédents d'AVC ou d'AIT
 - o 98% des patients ont reçu une dose journalière de maintenance de 10 mg.
 - o 98% des patients ont reçu une prescription d'aspirine associée.
- Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont représenté 0,3% du groupe prasugrel et 5% du groupe clopidogrel.

Le prasugrel (EFIENT) a donc été prescrit conformément au RCP.

Résultats

Durant l'hospitalisation,

- le taux de mortalité a été de 0,3% dans le groupe prasugrel (1 patient décédé) et 2% dans le groupe clopidogrel (44 patients décédés).
- les taux de saignements TIMI majeurs, TIMI mineurs et les taux de saignements tout type ont été similaires entre les deux groupes :
 - o Saignements TIMI majeurs: respectivement 2,0% et 1,7%
 - o Saignements TIMI mineurs : respectivement 1,3% et 2,8%
 - o Saignements tout type : respectivement 8,0% et 8,3%
- saignement fatal : 1 cas dans le groupe prasugrel, aucun cas dans le groupe clopidogrel.

Durant les 12 mois de suivi :

- le taux de mortalité a été de 0,7% dans le groupe prasugrel (5 patients décédés) et 5,1% dans le groupe clopidogrel (75 patients décédés), dans la population de patients traités par ICP (population correspondant à l'AMM du prasugrel). Le taux de mortalité par 100 patients-mois a été de 0,06 dans le groupe prasugrel et 0,43 dans le groupe clopidogrel.
- les taux de saignements ont été faibles dans les 2 groupes de traitement (1 dans le groupe prasugrel, 17 saignements dans le groupe clopidogrel). Le taux d'événements par 100 patients-mois a été de 0,013 dans le groupe prasugrel et 0,14 dans le groupe clopidogrel.
- le taux d'hospitalisation toutes causes a été de 16,5% dans le groupe prasugrel et 23,8% dans le groupe clopidogrel.

L'interprétation des résultats comparatifs doit tenir compte du fait que les patients des deux groupes avaient des caractéristiques à l'inclusion différentes. Ainsi, par rapport aux patients du groupe clopidogrel :

- les patients du groupe prasugrel étaient en moyenne plus jeunes, plus souvent des hommes et des fumeurs, avaient plus souvent un poids > 60 kg.
- les patients du groupe prasugrel avaient moins de comorbidités (HTA, diabète, antécédent d'AVC, d'AIT et d'insuffisance cardiaque).

Aucune pondération ou méthode d'analyse statistique n'a été utilisée afin de modéliser les données manquantes (77% de sujets documentés pour les saignements).

L'étude pivot TRITON-TIMI 38 et le registre FAST-MI 2010 diffèrent également notablement par :

- le profil des patients traités par EFIENT : dans l'étude TRITON-TIMI 38, 13% des patients avaient plus de 75 ans, 5% des patients avaient moins de 60 kg et 3,8% de patients avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT. Ces proportions étaient bien moindres dans le registre français FAST-MI 2010.
- la durée de suivi des patients : 15 mois dans TRITON-TIMI 38 et 12 mois dans FAST-MI 2010.
- la proportion de recours à la voie d'abord radiale pour réaliser l'ICP (voie d'abord associée à un moindre risque de saignement) : 8% dans l'étude TRITON-TIMI 38 et de 71% dans le registre FAST-MI 2010.

Etude B015 : registre Suisse SPUM-ACS

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective non interventionnelle réalisée en Suisse (registre SPUM-ACS). Cette étude vise à comparer, en vie réelle, chez les patients ayant un SCA, les données d'utilisation du prasugrel et du clopidogrel, et les résultats cliniques en termes d'événements cardiaques indésirables majeurs (Major Adverse Cardiac Events, MACE) et de saignements durant l'hospitalisation, à 30 jours et à 1 an de suivi. Les patients ont été recrutés dans quatre hôpitaux universitaires suisses entre octobre 2009 et octobre 2012.

Population de l'étude : 2 148 patients ont été suivis. Les patients ont été affectés au groupe prasugrel ou au groupe clopidogrel en fonction de la première molécule reçue durant l'hospitalisation : 756 patients ont été traités par prasugrel et 1 392 patients par clopidogrel. Le nombre de perdus de vue à 30 jours et à 1 an a été très faible.

Résultats

La prescription de prasugrel a été faite essentiellement chez des patients jeunes, de poids supérieur à 60 kg et ayant un SCA ST+ avec une proportion de 87,6% dans le groupe prasugrel alors que celle-ci a été de 41,7% dans le groupe clopidogrel.

L'analyse des résultats cliniques montre :

- une fréquence de survenue d'un événement MACE faible dans le groupe prasugrel tout au long du suivi (1,9% durant l'hospitalisation à 7,7% après un an de suivi). Dans le groupe clopidogrel, cette proportion a été de 3,4% durant l'hospitalisation et de 10,7% après 1 an de suivi.
- un taux de mortalité cardiaque faible dans le groupe prasugrel (0,5% durant l'hospitalisation à 2,6% après 1 an de suivi) et dans le groupe clopidogrel (1,9% durant l'hospitalisation à 4,2% après 1 an de suivi).
- un risque de saignement faible dans le groupe prasugrel (2,9% durant l'hospitalisation et 5,1% à 1 an de suivi). Dans le groupe clopidogrel, ces proportions ont été respectivement de 5,2% et 9,3%. Les saignements ont surtout concerné les sites de ponction dans les deux groupes prasugrel et clopidogrel. Aucun saignement fatal n'a été signalé dans le groupe prasugrel tout au long du suivi.

Une analyse des saignements dans le sous-groupe de patients à faible risque (patients âgés de moins de 75 ans, pesant 60 kg ou plus et sans antécédent d'AIT ou d'AVC-population du champ de remboursement en France) a également été faite. Le taux de saignement a été de 2,8% durant l'hospitalisation et de 4,8% à 1 an de suivi. Dans le groupe clopidogrel, ces taux ont été respectivement de 3,6% et 6,6%.

Les éléments suivants rendent délicates l'interprétation de ces données. La représentativité des quatre hôpitaux suisses n'est pas assurée (et le recrutement semble ne pas avoir été exhaustif). Les deux groupes sont différents à l'inclusion. L'âge moyen des patients inclus a été de 58,65 ans (\pm 10,99) dans le groupe prasugrel et de 66,07 ans (\pm 12,49) dans le groupe clopidogrel ; 92,5% des patients traités par le prasugrel étaient âgés de moins de 75 ans versus 70,6% dans le groupe clopidogrel. Les poids moyens et les IMC ont été similaires dans les deux groupes prasugrel et clopidogrel, la majorité des patients (97% dans le groupe prasugrel versus 93% dans le groupe clopidogrel) avaient un poids > 60 kg. La présentation clinique du SCA différait entre les 2 groupes également : le groupe prasugrel comportait beaucoup plus de patients avec un SCA ST+ (87,6% ; 662/756) que le groupe clopidogrel (41,7% ; 580/1392). La proportion de SCA ST- a été plus faible dans le groupe prasugrel (11,2% ; 85/756) que dans le groupe clopidogrel (53,3% ; 741/1392). Par rapport au groupe clopidogrel, les patients du groupe prasugrel étaient plus souvent des hommes et des fumeurs. Les deux groupes avaient également des différences en termes de comorbidités. La proportion de patients avec antécédents d'AVC ou d'AIT était de 1,3% dans le groupe prasugrel et 4,8% dans le groupe clopidogrel. L'analyse dans le sous-groupe à faible risque ne tient pas compte des comorbidités différentes.

Etude B010 : registre suédois SCAAR

Méthodologie

Un registre Suédois (SCAAR) a été mis en place dans 30 centres afin de suivre des patients ayant bénéficié d'une angiographie et d'une ICP chez des patients ayant ou non un SCA. Il s'agit d'une étude de cohorte non interventionnelle qui compare la survenue des saignements au cours de l'hospitalisation entre les groupes de patients traités par prasugrel ou par clopidogrel. La survenue des décès et des récurrences d'infarctus est aussi rapportée.

Résultats

Population de l'étude :

- 34 363 patients ayant bénéficié d'une ICP en Suède dans les établissements participant au registre entre le 1er mai 2010 et le 2 avril 2013 ont été inclus dans l'étude.
- 10,8% (n=3 721) des patients ayant bénéficié d'une ICP ont reçu du prasugrel durant l'hospitalisation (\pm clopidogrel), parmi lesquels 80,4% (2990/3271) ont eu un SCA : 65,2% (1 949/2 990) SCA ST+ et 34,8% (1 041/2 990) SCA ST-.
- 89,2% (n= 30 642) des patients ayant bénéficié d'une ICP ont reçu du clopidogrel uniquement durant l'hospitalisation, parmi lesquels 73,4% (22 476/30 642) ont eu un SCA : 28,1% (6325/22476) SCA ST+ et 71,9% (16 151/22 476) SCA ST-.

Résultats

Tableau 2 : résultats cliniques en termes de saignements, de décès et d'IDM- Population de patients SCA bénéficiant d'une ICP et traités par clopidogrel ou prasugrel durant l'hospitalisation initiale

	Population Totale SCA-ICP		
	Prasugrel N= 2 990	Clopidogrel N= 22 476	p
Tout saignement [n(%)]	34 (1,1%)	698 (3,1%)	<0,001
Saignement Majeur [n(%)]	0	26 (0,1%)	0,079
Saignement Mineur [n(%)]	5 (0,2%)	296 (1,3%)	<0,001
Transfusion sanguine [n(%)]	1 (0%)	62 (0,3%)	0,016
Décès [n(%)]	18 (0,6%)	208 (0,9%)	0,0756
IDM [n(%)]	3 (0,1%)	159 (0,7%)	0,000

Source: rapport d'étude.

Ces données doivent être interprétées en tenant compte des limites suivantes :

- Environ 20 % des patients traités par prasugrel et ayant été revascularisé par ICP ne présentaient pas de SCA (hors AMM). De plus, les patients de ce groupe ont eu majoritairement un SCA ST+ (65,2%) alors que dans le groupe clopidogrel, la majorité des patients avaient un SCA ST- (71,9%).
- la proportion de patients âgés de 75 ans ou plus a été plus faible dans le groupe prasugrel (21,7%) que dans le groupe clopidogrel (31,6%).
- 46% des patients sous prasugrel avaient reçu du clopidogrel dans les 24 h précédents l'ICP.
- Les données présentées ne concernent que la période de l'hospitalisation.
- Aucun ajustement n'a été effectué pour prendre en compte les différences de caractéristiques entre les deux groupes.

Etude B008 : registre allemand ALKK-PCI

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective non interventionnelle conduite en Allemagne. Cette étude avait deux objectifs :

- comparer le risque de saignement chez les patients traités par prasugrel par rapport à celui chez les patients traités par clopidogrel durant l'hospitalisation.
- décrire l'utilisation du prasugrel durant l'hospitalisation initiale du patient.

Les données proviennent du registre ALKK-PCI : il s'agit d'un programme obligatoire de contrôle qualité imposant à tous les hôpitaux allemands de documenter toute coronarographie ou procédure interventionnelle. Trente-deux centres en Allemagne ont inclus des patients dans ce registre. Les patients ont été suivis durant l'hospitalisation initiale. Le rapport final comprend des données cumulatives du suivi de patients hospitalisés entre le 15 octobre 2009 et le 28 février 2013.

Sont présentés les résultats de la population des patients, avec SCA ou non, traités par prasugrel en dose de charge ou les patients SCA traités par clopidogrel en dose de charge, la puissance de l'étude ayant été calculée dans cette population. Pour la comparaison des saignements, un ajustement a été effectué sur les quintiles du score de propension.

Résultats

Population de l'étude : l'étude a inclus 11 201 patients dont 7 741 ayant un SCA et bénéficiant d'une ICP. Parmi eux, Sur les 2 740 patients traités par prasugrel en dose de charge, 2 192 (80%) ont eu un SCA revascularisés par ICP.

Les patients traités par prasugrel avaient majoritairement moins de 75 ans (94,2%) et un poids > 60 kg (97,6%). La moyenne d'âge a été de 69,5 ans ($\pm 12,2$) dans le groupe clopidogrel et de 59,3 ans ($\pm 10,6$) dans le groupe prasugrel ($p < 0,0001$). La proportion de patients âgés de 75 ans et plus a été plus importante dans le groupe clopidogrel (38,5%) que dans le groupe prasugrel (5,8%), $p < 0,0001$. Par rapport au groupe clopidogrel, les patients du groupe prasugrel ont été plus souvent des hommes et des fumeurs. La proportion de patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT a été plus faible dans le groupe prasugrel (1,5%) que dans le groupe clopidogrel (8,1%), $p < 0,0001$. Les patients du groupe prasugrel ont eu moins de comorbidités que les patients du groupe clopidogrel.

Saignements

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Dans le sous-groupe de patients ayant un SCA et revascularisés par ICP (population de l'AMM d'EFIENT), avant et après ajustement sur les quintiles du score de propension, aucune différence entre prasugrel et clopidogrel n'a été mise en évidence en termes de saignements nécessitant une transfusion et/ou HIC, de saignements non liés à un pontage nécessitant une transfusion et/ou HIC et de saignements tout type. En revanche, une différence en faveur du clopidogrel en termes de saignement tout type a été notée après ajustement, aOR 2,09 (IC95% [1,37-3,18] $p < 0,001$). La principale localisation des saignements rapportés a été les saignements au site de ponction : 53% (23/43) dans le groupe prasugrel et 45% (46/101) dans le groupe clopidogrel, $p = 0,35$.

L'interprétation et la transposabilité de ces données doit tenir compte aussi de la voie d'abord utilisée, sachant qu'un sur-risque de saignement avec la voie fémorale est attendue par rapport à la voie radiale. Dans le sous-groupe des patients revascularisés par ICP pour un SCA, la proportion d'utilisation de la voie d'abord fémorale a été de 79,6% dans le groupe prasugrel et 78,5% dans le groupe clopidogrel ($p = 0,34$). A noter que, le taux d'utilisation de la voie d'abord fémorale en France, selon le registre FAST-MI 2010, est de 25%.

Tableau 3 : incidences des saignements dans le sous-groupe correspondant à l'AMM

	Prasugrel % (n/N)	Clopidogrel % (n/N)	Résultats sans ajustement			Résultats ajustés sur les quintiles du score de propension		
			OR	95% CI	p	aOR	95% CI	p
Saignements nécessitant une transfusion et/ou HIC [%,(n)]	0,64% (14/2192)	0,76% (42/5549)	0,84	0,46-1,55	0,580	1,48	0,74-2,97	0,267
Saignements non liés à un pontage nécessitant une transfusion et/ou HIC [%,(n)]	0,64% (14/2192)	0,76% (42/5549)	0,84	0,46-1,55	0,580	1,48	0,74-2,97	0,267
Saignements tout type [%,(n)]	1,96% (43/2192)	1,82% (101/5549)	1,08	0,75-1,55	0,678	2,09	1,37-3,18	<0,001

Source: rapport clinique de l'étude

Utilisation du prasugrel en vie réelle

Globalement, la prescription du prasugrel a été conforme au RCP :

- 87,6% ont reçu une dose de charge de 60 mg ; l'information n'était pas disponible chez 8,1% des patients.
- Parmi les patients < 75 ans, 94,3% (2435) ont reçu 10 mg/j comme posologie d'entretien. Parmi les patients de plus de 75 ans, 76,6 % (121) ont reçu 10 mg/j et 13,3% (21) de 5 mg/j.
- Parmi les patients de plus de 60 kg, 92,4% (2061) ont reçu une 10 mg/j et 1,2% (26) 5 mg/j. Parmi les patients de moins de 60 kg, 80,4 % (45) ont reçu 10 mg/j, 5,4% (3) 5 mg/j.

Aucun changement dans la dose d'entretien n'a été effectué chez 99,7% des patients durant l'hospitalisation. Les principaux traitements concomitants durant l'hospitalisation chez les patients traités par le prasugrel ont été l'aspirine (99,3% des cas), les inhibiteurs de la pompe à protons (22,5% des cas) et les anti-GPIIb/IIIa (22,2% des cas).

Cette étude ne porte pas sur le devenir des patients après l'hospitalisation.

10.3.3 Autres données d'utilisation

Les résultats de deux études publiées sont aussi rapportés par le laboratoire.

Données du suivi à 1 mois de patients traités en France par prasugrel (Cayla, 2013⁵)

Cette étude observationnelle, mise en place entre février 2010 et août 2011 dans deux centres hospitaliers français (CHU Pitié Salpêtrière à Paris et La Timone à Marseille), avait pour plusieurs objectifs celui d'évaluer le taux de saignements et d'examiner la relation entre le taux de saignements et l'index de réactivité plaquettaire élevé. Les événements cardiovasculaires ischémiques ont également été recueillis.

Les patients ont été inclus le jour de leur sortie de l'hôpital. Ils avaient été traités par ICP (avec pose de stent) pour un syndrome coronaire aigu, et ont reçu 10mg/j de prasugrel + 75 à 250 mg/j

⁵ Cayla G et al. Prasugrel Monitoring and Bleeding in Real World Patients. Am J Cardiol 2013;111:38-44.

d'aspirine à la sortie de l'hôpital. Des visites ont été programmées 2 à 4 semaines après la date de sortie afin d'évaluer la proportion de patients avec un index de réactivité plaquettaire élevé ainsi que les saignements, ceux-ci ont été évalués sur la base de la définition BARC des saignements (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 4 : définition des saignements BARC⁶ (Bleeding Academic Research Consortium) (Mehran, 2011)

Niveau	Définition
BARC 0	Pas de saignements.
BARC 1	Saignements mineurs qui ne modifient pas la prise en charge du patient et ne nécessitent pas une consultation ou une hospitalisation.
BARC 2	Saignements nécessitant une prise en charge du patient: hospitalisation ou consultation mais pas de chirurgie.
BARC 3	Saignements majeurs nécessitant une prise en charge du patient: hospitalisation ou consultation ou chirurgie; saignement associé à une baisse du taux d'hémoglobine comprise entre 3 et 5 g/dL ou >5g/dL ; hémorragie intracrânienne.
BARC 4	Saignements liés à un pontage.
BARC 5	Saignement fatal.

Résultats

Caractéristiques des patients : 444 patients âgés en moyenne de 60,1 ans \pm 12 ans ont été suivis. Les deux tiers d'entre eux avaient un SCA ST+, 29% avaient un diabète. Parmi eux, 55 patients (12%) étaient âgés de 75 ans et plus et 32 patients (7%) avaient un poids < 60kg. Les données de suivi à un mois étaient disponibles pour 100% des patients.

Saignements

A 30 jours, aucun saignement majeur (BARC 3) ou saignement fatal (BARC 5) n'a été signalé. Les événements les plus fréquents ont été :

- des saignements mineurs (BARC 1) : 14,2% (n=63)
- des saignements nécessitant une hospitalisation ou une consultation (BARC 2) : 2,5% (n=11).

Dans la population de patients âgés de moins de 75 ans et/ou pesant plus de 60 kg, les taux de saignements BARC 1 et BARC 2 n'ont pas différé significativement de celui de la population totale de l'étude (n= 45 ; 12,3% BARC 1 et n= 7 ; 1,9% BARC 2).

L'analyse multivariée a montré que le sexe féminin et le statut non diabétique étaient les 2 seuls facteurs prédictifs indépendants de saignements mineurs ; la réactivité plaquettaire n'a pas constitué un facteur prédictif indépendant de saignements.

Evénements cardiovasculaires ischémiques

Cinq événements ont été signalés durant le suivi (1,6%) : trois thromboses de stent, un infarctus du myocarde récurrent et un décès de cause cardiovasculaire.

Conclusion

Une faible proportion de patients (1,6% des 44 patients suivis dans cette cohorte) traités par ICP suite à un syndrome coronarien aigu et recevant 10 mg/j de prasugrel en association à l'aspirine a eu un événement ischémique. Après 30 jours de traitement, aucun saignement majeur ou fatal n'a été signalé. Des saignements mineurs (grade 1 et 2 BARC) ont été rapportés chez 14,2% (n=63) des patients. Parmi les 444 patients suivis, 12% avaient plus de 75 ans, 7% un poids de moins de

⁶ Mehran R et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation 2011;123:2736-47.

60 kg et 16% une clairance de la créatinine < 60 ml/min. L'interprétation de ces résultats doit être prudente, en raison notamment :

- de la taille limitée de l'effectif et de la durée de suivi de seulement 30 jours,
- de la non prise en compte des saignements intra-hospitaliers,
- de la question de la transposabilité de ces données à d'autres centres et à d'autres patients.

Ces données ne permettent pas non plus de situer le prasugrel en termes de d'efficacité ou de risque hémorragique par rapport au clopidogrel ou au ticagrelor.

Données en vie réelle de patients traités au Royaume-Uni par prasugrel ou clopidogrel (Koshy, 2014⁷)

Cette étude avait pour objectif de comparer la mortalité durant l'hospitalisation, à 30 jours et à 1 an de patients traités par ICP pour un SCA ST+ et recevant clopidogrel ou prasugrel en association à l'aspirine. Il s'agit d'une analyse rétrospective des données recueillies prospectivement dans un centre médicalisé en Grande-Bretagne. Les données des patients âgés de plus de 75 ans, de moins de 60 kg, ayant un antécédent d'AIT/AVC, une hémorragie ou une atteinte hépatique ont été exclues de l'analyse. Les périodes de recrutement n'ont pas été faites durant la même période : entre mars 2008 et le 16 décembre 2009 pour les patients sous clopidogrel et entre le 17 décembre 2009 et le mois de juin 2011 pour ceux sous prasugrel.

Résultats

Effectifs et caractéristiques des patients :

- 866 patients (51,3% de l'effectif total) ont reçu une dose de charge de 300 mg d'aspirine associée à une dose de charge de 600 mg de clopidogrel,
- 822 patients (48,7%) ont reçu une dose de charge de 300 mg d'aspirine associée à une dose de charge de 60 mg de prasugrel.

Les patients des deux groupes ont différencié notamment sur les critères suivants :

- la proportion de patients ayant un antécédent d'angor a été plus faible dans le groupe prasugrel (16,4%) que dans le groupe clopidogrel (20,6%), $p=0,028$
- la proportion de patients ayant un antécédent de pontage a été plus faible dans le groupe prasugrel (1,5%) que dans le groupe clopidogrel (3%), $p=0,034$.
- le taux d'hémoglobine a été significativement plus faible dans le groupe prasugrel (14,0 g/dL) que dans le groupe clopidogrel (14,2 g/dL), $p=0,002$. De même pour la clairance de la créatininémie (88,7 $\mu\text{mol/L}$ versus 100,2 $\mu\text{mol/L}$, $p<0,001$).
- le recours à la voie radiale (voie d'abord à l'origine d'une réduction des hémorragies) a été plus élevé dans le groupe prasugrel (78%) que dans le groupe clopidogrel (61,4%), $p<0,001$.
- Durant l'hospitalisation, le recours à un anti-GPIIb/IIIa a été de 87,6% dans le groupe clopidogrel 87,6% et de 84,4% que dans le groupe prasugrel ($p=0,06$).

Résultats

La mortalité à 1 an a été plus faible dans le groupe prasugrel (2,8%) que dans le groupe clopidogrel (4,5%), soit selon un modèle à risque proportionnel Cox, un hasard ration (HR) de 0,472 (IC95% [0,253;0,881], $p=0,018$). Selon l'analyse de la courbe de survie Kaplan-Meier, les principaux facteurs prédictifs de mortalité à 1 an ont été l'âge, les antécédents d'infarctus du myocarde, la clairance de la créatinine, le taux d'hémoglobine, la fréquence cardiaque à l'admission, la prescription du clopidogrel versus le prasugrel à la sortie de l'hôpital.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux cohortes sur la mortalité intra-hospitalière ($p=0,40$) et après 30 jours ($p=0,247$).

⁷ Koshy A, Balasubramaniam K, Awsan Noman A, Zaman A. Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Retrospective Observational Study of Prasugrel and Clopidogrel. *Cardiovascular Therapeutics* 2014;32:1-6.

Conclusion

Après 1 an, 62 patients (3,7%) étaient décédés. La mortalité à 1 an a concerné 39 patients dans le groupe clopidogrel (4,5%) contre 23 patients (2,8%) dans le groupe prasugrel. Selon un modèle de Cox, le hazard ratio ajusté pour la mortalité toute cause a été de 0,47 (IC95% [0,253;0,881], $p = 0,018$). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence notamment car il s'agit de comparer les résultats de cohortes suivis sur deux périodes distinctes (cohortes historiques). Un changement de pratique dans l'hôpital entre ces deux périodes est un facteur confondant pouvant influencer les résultats de l'étude. De plus, les données de la prise en charge sont limitées (pas de donnée pour les traitements concomitants en dehors de la prescription d'anti-GPIIb/IIIa). Les récurrences d'infarctus (IDM) n'ont pu être documentées. La transposabilité des résultats à la pratique française n'est pas assurée (étude monocentrique, faite au Royaume-Uni). Malgré l'analyse multivariée, la prise en compte de tous les facteurs de confusion ne peut être validée.

010.4 Résumé & discussion

Depuis le précédent avis, aucune nouvelle étude randomisée n'a comparé le prasugrel au clopidogrel ou au ticagrélor chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) revascularisé par une intervention coronaire percutanée.

Deux études randomisées sont disponibles.

La première étude (ACCOAST) compare deux modalités d'administration de la dose de charge de prasugrel, avant ou après coronarographie pour ICP, chez les patients ayant un SCA ST-.

Comparée aux patients recevant la dose de charge de prasugrel au moment de l'ICP, la fréquence du critère principal de jugement composite n'a pas été réduite chez les patients recevant du prasugrel dès le diagnostic, avant la coronarographie (hazard ratio avec pré-traitement : 1,02 (IC95% [0,84;1,25], $p = 0,81$).

La seconde étude ayant inclus 9 326 patients a évalué prasugrel chez des patients ayant un SCA ST- pris en charge médicalement sans revascularisation (indication actuellement hors AMM).

Le prasugrel n'a pas réduit la fréquence du critère composite d'évaluation comprenant les décès cardiovasculaires (CV), infarctus du myocarde non fatal (IDM) ou accident vasculaire cérébral non fatal (AVC), comparativement au clopidogrel après 30 mois (étude TRILOGY-ACS).

Deux analyses en sous-groupes de l'étude pivot TRITON-TIMI 38 sont disponibles :

- La première (Wiviott et al, 2011) a été faite dans le sous-groupe correspondant aux patients pour lesquels EFIENT est recommandée à la posologie de 10 mg/j (patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg) et n'est pas contre-indiqué en raison d'un antécédent d'AIT/AVC. Les résultats dans cette population sont cohérents avec ceux de la population principale.
- La seconde analyse (Ruff et al, 2012) n'a pas révélé d'interaction des résultats selon les régions et selon la catégorie (développés et en voie de développement) du pays d'inclusion des patients.

Ces deux analyses en sous-groupes ont été faites *a posteriori* ce qui confère à leurs résultats un caractère exploratoire.

Les données actualisées de pharmacovigilance n'ont pas mises en évidence un risque de saignement accru par rapport aux données de l'étude pivot observé dans le bras prasugrel de l'étude pivot. Les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP d'EFIENT : thrombopénie, purpura thrombocytopénique thrombotique et réaction d'hypersensibilité (dont des angio-œdèmes). Ces effets indésirables graves semblent très rares.

Selon les données d'utilisation et les études en vie réelle disponibles (registre FAST-MI pour la France), la proportion de prescriptions d'EFIENT faites chez les patients de 75 ans et plus et/ou de moins de 60 kg apparaît faible, ce qui laisse penser que les prescriptions en vie réelle d'EFIENT sont conformes aux recommandations du RCP. Dans l'ensemble des registres européens, la prescription chez les patients avec AIT/AVC (contre-indication) a représenté moins de 4% des

prescriptions. La transposabilité des résultats de l'étude pivot paraît également établie en vie réelle.

Les résultats des comparaisons en termes de saignements et en termes d'efficacité entre les groupes prasugrel et clopidogrel ne permettent pas de tirer de conclusion solide, notamment car les caractéristiques des patients à l'inclusion sont trop différentes (biais d'indication). A noter que selon les données du registre français FAST-MI, les patients sous prasugrel comme ceux sous clopidogrel ont eu peu de saignements au cours de leur hospitalisation et à l'issue d'un suivi de 12 mois, les taux de ces événements ne différant pas entre les deux groupes. Selon le registre allemand, où un ajustement sur les quintiles du score de propension a été effectué (cette méthode d'analyse visait à limiter les biais liés à l'absence de randomisation), une augmentation du risque de saignements sous prasugrel et par rapport au clopidogrel existerait, mais ces résultats doivent prendre en compte le fait que la voie d'abord a été majoritairement fémorale selon ce registre, ce qui n'est pas le cas en France selon le registre FAST-MI.

Le ticagrélor (BRILIQUE) représente comme le prasugrel (EFIENT) une alternative au clopidogrel. Des différences méthodologiques importantes (type de SCA, délai de prise en charge, durée de suivi notamment) entre les études pivots ayant comparé prasugrel et ticagrélor au clopidogrel rendent l'interprétation des comparaisons indirectes entre ces deux antiagrégants hasardeuses.

010.5 Programme d'études

Une étude randomisée est en cours (ISAR-REACT 5) ; elle a pour objectif de comparer l'efficacité et les effets indésirables du prasugrel à ceux du ticagrélor chez des patients ayant un SCA pris en charge par revascularisation planifiée. Les résultats de cette étude sont attendus en octobre 2018.

A la phase aiguë d'un syndrome coronaire aigu traité par une intervention coronaire aiguë

Le traitement antiagrégant plaquettaire prescrit comprend l'aspirine (sauf si contre-indication). Il est recommandé de l'associer au clopidogrel, au prasugrel ou au ticagrélor.

En dehors de la phase aiguë (post-hospitalisation)

Selon la recommandation de la HAS et de l'ANSM⁸ sur le bon usage des antiplaquettaires, la CNAMTS a élaboré le mémo intitulé « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement (décembre 2013) sont rappelées ci-dessous.

Chez un patient coronaire stable (dans l'année suivant l'infarctus), y compris après pontage :

- 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.

Durant l'année suivant un infarctus du myocarde (IDM) :

- bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + [clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10 mg) ou ticagrélor (180 mg/j)]. Puis l'aspirine sera poursuivie en monothérapie au long cours.

Après revascularisation :

- 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.
- après angioplastie avec pose de stent actif, bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 6 à 12 mois.

Selon l'ESC^{9,10,11}, le prasugrel (EFIENT) est recommandé en 1^{ère} intention en cas de SCA revascularisés par ICP, le clopidogrel devant être préférentiellement prescrit lorsque le prasugrel (ou le ticagrélor) n'est pas disponible ou est contre-indiqué.

Selon les recommandations actualisées du NICE¹² (2014) prenant en compte les données les plus récentes, prasugrel 10 mg est considéré comme une option thérapeutique dans le cadre de son indication AMM.

Place d'EFIENT 10 mg dans la prise en charge des SCA

Chez les patients traités par angioplastie (ICP) pour un syndrome coronaire aigu, prasugrel (EFIENT) est un médicament de 1^{ère} intention et représente une alternative à la prescription du clopidogrel (PLAVIX) chez les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg.

Le dosage à 10 mg/comprimé du prasugrel (EFIENT) n'est pas recommandé chez les patients de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg du fait d'une majoration du risque hémorragique.

Les données disponibles ne permettent pas de situer son intérêt par rapport au ticagrélor (BRILIQUE).

⁸ Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Recommandations ANSM, HAS, juin 2012.

⁹ Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2012 ;33:2569-619.

¹⁰ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011 ;32, 2999-3054.

¹¹ Windecker S et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2014;35:2541-2619.

¹² Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes (review of technology appraisal guidance 182) Issued: July 2014 NICE technology appraisal guidance 317 guidance.nice.org.uk/ta317.

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

012.1 Service Médical Rendu

► Les syndromes coronaires aigus (ST- comme ST+) doivent être pris en charge par une équipe spécialisée.

La gravité immédiate des SCA ST- (angor instable, infarctus du myocarde) dépend de la situation clinique : situation stable ou instable, pronostic vital engagé à court terme ou non, facteurs de risque. Elle conditionne la prise en charge des patients. Deux modalités de traitement sont possibles : traitement médicamenteux et, chez certains patients, stratégie invasive avec coronarographie et geste de revascularisation par angioplastie (ICP) ou par pontage aorto-coronarien (PAC). La stratégie invasive est réalisée dans les 120 minutes (situation assez rare) ou est réalisée dans les 24 à 72 heures car bien qu'existe un risque aigu de complications, le pronostic vital n'est pas mis en jeu immédiatement.

Les SCA ST+ engagent le pronostic vital et doivent être revascularisés immédiatement.

Au total, ces situations cliniques sont graves et engagent le pronostic vital.

► Le rapport efficacité/effet indésirables du prasugrel est important chez les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg.

► En association à l'aspirine, EFIENT est un médicament de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique :

Le poids des cardiopathies ischémiques sur la santé publique est majeur. Celui des syndromes coronaires aigus nécessitant une intervention coronaire percutanée est considéré comme important. L'amélioration de la prévention secondaire de ces situations cliniques constitue un besoin de santé publique. Au vu des données des résultats de l'essai clinique de phase III TRITON-TIMI-38 (diminution des événements cardio-vasculaires), il est attendu un impact en termes de morbidité. Cet impact semble se confirmer en vie réelle. La spécialité EFIENT constitue une nouvelle alternative thérapeutique au clopidogrel.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et au vu des données disponibles d'utilisation en vie réelle, l'impact sur la santé publique pour la spécialité EFIENT est au mieux faible.

► EFIENT est un médicament de prévention secondaire visant à réduire la morbimortalité associée aux SCA.

► Il existe des alternatives médicamenteuses au prasugrel, le clopidogrel (PLAVIX) et le ticagrélol (BRILIQUE).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFIENT 10 mg, comprimé pelliculé reste important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

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

012.2 Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Les données nouvelles ne modifient pas l'appréciation faite précédemment. La Commission considère que l'association EFIENT (prasugrel) 10 mg + aspirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association clopidogrel + aspirine dans le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu devant être traité par intervention coronaire percutanée.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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