

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 octobre 2015

DUOPLAVIN 75 mg/75 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 382 063 7 1)

Boîte de 30 x 1 (CIP : 34009 359 022 6 9)

DUOPLAVIN 75 mg/100 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 x 1 (CIP : 34009 359 848 1 4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	clopidogrel / acide acétylsalicylique
Code ATC (2014)	B01AC30 (association d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'amélioration du service médical rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un : <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Pour plus d'information voir rubrique 5.1. du RCP »</p>

SMR	reste important
ASMR	Les spécialités DUOPLAVIN 75 mg/75 mg et 75 mg/100 mg, associations fixes de clopidogrel 75 mg et d'acide acétylsalicylique 75 ou 100 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités DUOPLAVIN sont des médicaments de 2 ^{ème} intention indiqués chez les patients adultes déjà traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) aux mêmes doses.
Recommandations	La Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi du bon usage de DUOPLAVIN. Ce suivi peut se faire en utilisant les bases de données actuellement disponibles.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 15 mars 2010
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2014 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AC Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue B01AC3 Associations

02 CONTEXTE

Le CEPS, dans son avenant à la convention du 11 janvier 2011 avec le laboratoire, avait souhaité avoir des données sur, notamment, la conformité des prescriptions par rapport aux indications remboursables, la posologie, les traitements antérieurs, en relais d'une association libre d'acide acétylsalicylique et de clopidrogel et selon la durée recommandée pour l'indication considérée. Les résultats de cette étude devaient être déposés auprès du CEPS et de la CT, dans les deux ans qui suivaient la signature de l'avenant.

Considérant les données récentes issues de l'étude post-inscription réalisée pour répondre à cette demande, la Commission de la transparence réévalue le service médical rendu, l'amélioration du service médical rendu et la place dans la stratégie thérapeutique des spécialités DUOPLAVIN 75 mg/75 mg et 75mg/100 mg¹ (associations fixes de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique).

Le laboratoire a donc mis en place une étude auprès d'un échantillon de médecins généralistes appartenant au panel Médical 21 d'IMS HEALTH qui a inclus les patients venant spontanément consulter leur médecin et ayant eu une prescription de DUOPLAVIN, en instauration ou en renouvellement de prescription. Les résultats disponibles au 20 février 2015 sont résumés dans le paragraphe 09.3, ci-après.

En rappel, ces spécialités ont été examinées par la Commission de la transparence en date du 21 juillet 2010 dans le cadre d'une demande de première inscription avec un SMR important, un avis favorable au remboursement et une ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

¹ Non commercialisé

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un :

- 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.
- Pour plus d'information voir rubrique 5.1. du RCP ».

04 POSOLOGIE

« • *Chez l'adulte et chez le sujet âgé*

DuoPlavin doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/75 mg. DuoPlavin est utilisé après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément.

- *Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST* (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois (voir rubrique 5.1). En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.

Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement doit être initié le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte (voir rubrique 5.1). En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.

En cas d'oubli d'une prise :

- si le patient s'en aperçoit moins de 12 heures après l'horaire prévu de la prise : le patient doit prendre cette dose immédiatement puis prendre la dose suivante à l'horaire habituel.
- si le patient s'en aperçoit plus de 12 heures après l'horaire prévu : le patient doit prendre la dose suivante à l'horaire habituel, sans doubler la dose.

• *Population pédiatrique* : La tolérance et l'efficacité de DuoPlavin chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. DuoPlavin n'est pas recommandé dans cette population.

• *Chez l'insuffisant rénal* : DuoPlavin ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.4). Par conséquent, DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

• *Chez l'insuffisant hépatique* : DuoPlavin ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). L'expérience de ce traitement est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée susceptible d'entraîner une diathèse hémorragique (voir rubrique 4.4). Par conséquent, DuoPlavin doit être utilisé avec prudence chez ces patients. »

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

Les syndromes coronaires aigus (SCA) sans sus-décalage regroupent l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans sus-décalage persistant du segment ST (IDM ST-).

L'IDM ST- est défini par la mise en évidence d'une élévation de la troponinémie (troponine +) au décours d'une crise angineuse. Les séquelles myocardiques sont de taille très limitée et l'électrocardiogramme réalisé à distance n'identifie pas d'onde Q dans la majorité des cas. La présentation clinique initiale de l'angor instable et celle de l'IDM ST- sont similaires et leur prise en charge est commune.

Le diagnostic d'un SCA ST- est avant tout clinique. La suspicion clinique justifie un transfert médicalisé en unité de soins intensifs coronaires (USIC) et un monitoring de l'ECG.

Le traitement de l'angor instable et de l'IDM ST- (*thrombus non occlusif*) a pour objectif de prévenir l'IDM ST+ (*thrombus occlusif*) et d'éviter le décès. 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+)

Le syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST (ST+) est objectivé par l'ECG qui fait apparaître un sus-décalage persistant du segment ST (ou STEMI pour ST-segment Elevation Myocardial Infarction).

Le SCA ST+ correspond à une nécrose ischémique d'une région myocardique en rapport avec une occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire qui nécessite la désobstruction coronaire précoce (dans les 1^{ères} heures) qui contribue à améliorer le pronostic des patients.

Deux techniques disponibles de désobstruction sont envisageables : l'angioplastie ou la fibrinolyse. Le choix de la technique est corrélé à la situation clinique, notamment au regard 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.

² ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2012; 33: 2569–619.

³ ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011; 32: 2999–3054

⁴ 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.

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.

- Au-delà de la troisième heure, c'est l'angioplastie primaire qu'il faut privilégier dans un délai maximal de 90 minutes.

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 ticagrélol ou le prasugrel représente une alternative au clopidogrel.

DUOPLAVIN est la seule association fixe disponible contenant de l'aspirine et du clopidogrel.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les spécialités DUOPLAVIN sont les seules associations fixes disponibles d'aspirine et d'antiagrégants plaquettaires. Les comparateurs de DUOPLAVIN sont l'aspirine associée à d'autres antiagrégants plaquettaires (cf. ci-dessous) en prises séparées.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
PLAVIX 75 et 300 mg, cp (clopidogrel) <i>Sanofi-Aventis</i>	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 réinscription)	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) <i>AstraZeneca</i>	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
EFIENT 10 mg, cp (prasugrel) <i>Lilly</i>	EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques 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.	29/07/2009 et 15/04/2015	important	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.	Oui

Autre comparateur :

La ticlopidine (TICLID 250 mg, comprimé, Sanofi Aventis) est indiqué 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.

06.2 Autres technologies de santé

Une procédure de revascularisation peut également être proposée chez ces patients.

► Conclusion

Les spécialités DUOPLAVIN sont les seules associations fixes associant aspirine et clopidogrel.

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUOPLAVIN sont l'aspirine associée à d'autres antiagrégants plaquettaires cités ci-dessus, en prises séparées.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Dosages clopidogrel/ASA	Présentations	Prise en charge
ALLEMAGNE	75 mg/100 mg	B/28	Oui
BELGIQUE	75 mg/75 mg	B/28 B/50 B/84	Oui
ESPAGNE	75 mg/100 mg	B/28	Oui
IRLANDE	75 mg/75 mg	B/28	Oui
ITALIE	75 mg/100 mg	B/28	Oui
PAYS-BAS	75 mg/100 mg	B/28	Oui
SUISSE	75 mg/100 mg	B/28 B/84	Oui
SERBIE	75 mg/100 mg	B/28	Oui

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	21 juillet 2010 Inscription
Indication	DuoPlavin [®] est indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin [®] est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un : <ul style="list-style-type: none">• 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.
SMR	Important
ASMR	ASMR V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En réponse à la demande de réévaluation du service médical rendu et de la place dans la stratégie thérapeutique des spécialités DUOPLAVIN (aspirine + clopidogrel) par la Commission de la Transparence, le laboratoire a déposé :

- une étude réalisée en Corée dont l'objectif était d'évaluer l'incidence de la résistance à l'aspirine et au clopidogrel de l'association fixe clopidogrel+aspirine après implantation de stent actif (Cho 2014⁵),
- l'étude post-inscription mise en place réalisée à la demande du CEPS,

Les données de tolérance reposent sur :

- les données issues des études précitées,
- les dernières données issues des PSUR couvrant la période du 8 août 2008 au 17 novembre 2013.

09.1 Efficacité

9.1.1 Nouvelles données disponibles : étude Cho 2014⁵

Cette étude non comparative a inclus 142 patients coréens adultes ayant bénéficié d'une angioplastie réussie avec stent actif dans les 3 mois précédents, préalablement traités par aspirine 100 mg et clopidogrel 75 mg en association libre.

Le critère principal choisi a été la variation de la résistance au clopidogrel définie par une PRU \geq 230 (unité de réaction au P2Y12) après six mois de traitement avec l'association fixe.

A l'inclusion, l'incidence de la résistance au clopidogrel, définie par une PRU \geq 230 (unité de réaction au P2Y12) observée a été de 46.5 %.

À l'issue du suivi, après passage à l'association fixe, cette incidence a été de 50% (NS par rapport à l'état initial).

9.1.2 Rappel des données précédemment déposées (avis d'inscription du 21/07/2010)

« Le dossier repose sur trois études de bioéquivalence (BDR4659, BDR5000 et BEQ10600) dans lesquelles l'association de deux dosages différents ont été évalués : clopidogrel 75 mg/ AAS 75 mg et clopidogrel 75 mg / AAS 100 mg.

L'étude BDR4659 a démontré la bioéquivalence de DUOPLAVIN 75/75 et de l'association libre de 75 mg de clopidogrel et 75 mg d'AAS sur les paramètres cinétiques étudiés (Cmax, Tmax, T1/2 et AUC). Cette étude a également mis en évidence une réduction de la Tmax et du taux d'absorption de l'AAS avec DUOPLAVIN par rapport à la prise séparée des principes actifs.

L'étude BDR5000 a démontré la bioéquivalence de DUOPLAVIN 75/100 et de l'association libre de 75 mg de clopidogrel et 100 mg d'AAS sur les paramètres cinétiques étudiés (Cmax, Tmax, T1/2 et AUC). Cette étude a également mis en évidence une réduction de la Tmax et du taux d'absorption de l'AAS avec DUOPLAVIN par rapport à la prise séparée des principes actifs.

⁵ Cho et al. Efficacy and safety of anti-platelet-combination therapy after drug-eluting stent implantation⁵. Korean J Intern Med 2014;29:210-6.

L'étude BEQ106000 a démontré la bioéquivalence de DUOPLAVIN 75/100 et de l'association libre de 75 mg de clopidogrel et 100 mg d'AAS sur les paramètres cinétiques étudiés (Cmax, Tmax, T1/2 et AUC). Cette étude a également mis en évidence une augmentation de la Cmax de l'AAS avec DUOPLAVIN par rapport à la prise séparée des principes actifs. »

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues de l'étude Cho 2014⁵

Dans cette étude, 5/114 (3,5%) patients ont présenté des effets indésirables : varice hémorragique, dyspnée, œdème des mains, douleur articulaire (genou), hématochézie.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les derniers PSUR et PBRER disponibles couvrant la période entre août 2008 et le novembre 2014. Au cours de cette période, l'estimation de l'exposition des patients au traitement à l'international est de 1,5 millions de patients.

Les données de ces rapports ont décrit des risques déjà identifiés : hémorragies sévères, purpura thrombotique thrombocytopénique, hémophilie acquise.

Au cours de cette période, le risque de réaction croisée entre les thiénoxyridines a été identifié.

L'analyse des données de pharmacovigilance en France couvrant la période entre le 1^{er} décembre 2010 et le 17 novembre 2014 permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à plus de 100 000 patients années depuis 2011. Au total, 308 cas ayant rapporté 597 effets indésirables ont été notifiés dont 340 graves et 51 inattendus. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des affections gastro-intestinales (144 effets) et des affections de la peau et des tissus mous (64 effets).

9.2.3 Données issues du RCP

Des modifications ont été intégrées au RCP depuis l'inscription de DUOPLAVIN.

Les principales modifications du RCP sont les suivantes :

- Ajout d'une contre-indication chez les patients atteints de mastocytose chez lesquels l'utilisation de l'acide acétylsalicylique peut entraîner des réactions d'hypersensibilité sévères.
- Ajout des effets indésirables suivants :
 - o hémophilie acquise (en fréquence très rare), ainsi qu'une mise en garde associée recommandant l'arrêt du traitement par clopidogrel en cas de diagnostic confirmé d'hémophilie acquise. Cette information a fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé concernés (DHPC) en novembre 2013. Cette lettre a été mutualisée pour l'ensemble des titulaires d'AMM de médicaments contenant du clopidogrel.
 - o effets indésirables gastro-intestinaux suivants, liés à la présence d'aspirine dans DuoPlavin[®] : ulcères de l'intestin grêle et du gros intestin et perforation intestinale (en fréquence indéterminée)
 - o syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques) (en fréquence très rare)
 - o réactions croisées entre thiénoxyridines (ticlopidine, prasugrel), ainsi qu'une mise en garde associée recommandant de rechercher les antécédents de réaction d'hypersensibilité à une autre thiénoxyridine.
 - o Œdème pulmonaire non cardiogénique en cas d'utilisation au long cours et dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité à l'aspirine (fréquence indéterminée). Cette information fait également l'objet d'une mention en rubrique surdosage.
 - o Syndrome de Kounis, vascularite incluant le purpura de Henoch-Schonlein,
 - o Pancréatite aiguë,
 - o Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG),

- o Gynécomastie.

Selon le RCP : « Les saignements sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés tant dans les études cliniques que depuis la mise sur le marché. Ils sont principalement rapportés pendant le premier mois de traitement. »

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) sont : hématomes, Epistaxis, Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, Contusion.

09.3 Données d'utilisation : résultats de l'étude post-inscription

Méthode : étude pharmaco-épidémiologique observationnelle, multicentrique, basée sur un panel de médecins généralistes, avec un suivi des patients inclus prévu pendant au plus 14 mois et qui devait être interrompu en cas d'arrêt de traitement ou de nouvel épisode de SCA.

Critères d'inclusion des patients : patients dans la patientèle du médecin depuis au moins 1 an et pour lequel :

- . un traitement par DuoPlavin[®] était prescrit le jour de cette consultation, que ce soit une instauration ou un renouvellement de traitement, ou
- . un traitement par DuoPlavin[®] avait déjà été instauré préalablement à cette consultation, même s'il n'y a pas de prescription de DuoPlavin[®] ce jour-là.

Le risque d'inclure dans une même étude de patients incidents et prévalents pour la prise de DuoPlavin est de regrouper des populations différentes. La première (population incidente : 33 %) est soumise à un biais de sélection, le médecin recruteur ayant connaissance de l'étude, sera plus vigilant à l'inclusion de patients et à une prescription conforme à l'AMM. La seconde population (prévalente : 67 %) est soumise à un biais de mémorisation, notamment en termes de dates (en théorie, le dossier médical devrait être bien renseigné sur ce point). Aucune comparaison sur les caractéristiques à l'inclusion de ces deux populations n'a été réalisée. Les résultats de cette étude devraient être considérés séparément pour ces deux populations.

Critère de jugement principal :

Une variable dérivée pour l'évaluation du bon usage à l'instauration a été définie à partir des données recueillies dans le questionnaire informatique et le dossier patient (variable exprimée sous la forme OUI/NON). Cette variable a été considérée comme OUI pour les patients ayant pris DuoPlavin[®] selon l'ensemble des trois recommandations suivantes :

- Respect des doses recommandées : une prise quotidienne d'un comprimé de 75 mg/75 mg
- Respect de l'indication de l'AMM,
- Respect du traitement précédent : traitement préalable par une association libre de clopidogrel + AAS à la même dose.

Nombre de sujets nécessaires :

Un effectif de 384 patients permet d'estimer avec une précision d'environ 5%, la proportion observée du critère principal de jugement (50%), avec un intervalle de confiance de 95%. Compte tenu des perdus de vue potentiels au cours des 14 mois de suivi estimé à environ 25-30%, 540 patients devraient être inclus.

De nombreuses difficultés de remplissage des questionnaires par les médecins recruteurs mettent en doute la fiabilité des résultats, tout particulièrement sur la chronologie des prescriptions qui est l'un des critères de bon usage, et ce malgré la description des actions correctrices postérieures menées auprès des médecins.

PRINCIPAUX RESULTATS

Il s'agit des résultats intermédiaires de l'étude post-inscription à partir des données présentes dans la base à la date du 20 février 2015. Le rapport intermédiaire ne comprend pas les durées de prescription qui seront analysées dans le rapport final (non disponible).

Caractéristiques des médecins et des patients

Sur 693 patients recrutés pour l'étude par 140 médecins, 159 ont été exclus de l'analyse, dont 52 pour lesquels le traitement AAP prescrit était autre que DUOPLAVIN (52 patients). Pour les 107 patients exclus restant, majoritairement en raison d'une insuffisance du temps de suivi, la comparaison avec les patients inclus, en termes de comorbidité et de gravité de la maladie, n'est pas connue.

La population analysable incluait 534 patients sur 693 (77,0 %), dont 529 (76,3 %) ont été estimés évaluables pour l'analyse du critère de jugement principal.

L'âge moyen des patients était de 67,5 ans et 75,5% étaient des hommes. Environ 43 % des patients avaient une comorbidité, le plus fréquemment une cardiopathie ischémique chronique (15,5 %).

Respect de l'indication de prescription de DUOPLAVIN

L'indication de prescription de DUOPLAVIN était conforme à l'AMM pour 50,7 % des patients (voir tableau ci-dessous).

		Population évaluable N = 534
Indications conformes	IDM aigu avec sus décalage du segment ST	153 (28,7%)
	SCA aigu sans sus décalage du segment ST	113 (21,2%)
	Indication autre : IDM	4 (0,7%)
	CARDIOPATHIE ISCHEMIQUE	1 (0,2%)
	Total	271 (50,7%)
Indications non conformes (>5 %)	AOMI	69 (12,9%)
	Ischémie silencieuse	61 (11,4%)
	Angor stable	52 (9,7%)
	AVC ischémique	39 (7,3%)
	Fibrillation auriculaire	14 (2,6%)
	Total	263 (49,3%)

Traitements prescrits au cours de l'année précédente :

Les traitements prescrits au cours de l'année précédant l'inclusion étaient en rapport avec les comorbidités présentées avec majoritairement des hypolipémiants et des traitements antithrombotiques (inhibiteurs du système rénine angiotensine, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, diurétiques...).

La prescription d'un antithrombotique préalable à DUOPLAVIN a été renseignée pour 529 des 693 (76,3 %) patients de l'étude. Elle a concerné 61,7 % des patients incidents et 31,3 % des patients prévalents, pouvant suggérer une action correctrice des pratiques en lien avec la mise en place de l'étude. Il s'agissait d'un AAP dans plus de 90 % des cas (96 % des patients incidents et 92 % des patients prévalents).

Traitement antiagrégant précédant DuoPlavin

Population évaluable N = 529	
Clopidogrel + AAS pris séparément	249 (47,1%)
Clopidogrel seul	32 (6,0%)
Aspirine seule	49 (9,3%)
Autre traitement	8 (1,5%)
Pas de traitement AAP précédent	191 (36,1%)

Traitements concomitants :

Traitements prescrits en même temps que DUOPLAVIN (cf. tableau ci-dessous)

	Patients Incidents N = 177	Patients Prévalents N = 357
Traitement cardiovasculaire, % de patients	82,7	83,1
Nombre moyen de traitements CV prescrits, N (Ecart-type)	3,1 (1,3)	3,2 (1,2)
Type de prescription :		
Hypolipémiants	115 (85,8%)	239 (89,8%)
Bêta-bloquants	81 (60,4%)	185 (69,5%)
IEC	60 (44,8%)	125 (47,0%)
ARA II	24 (17,9%)	68 (25,6%)

Parmi les 83% de patients recevant au moins un traitement à visée cardiovasculaire, les patients ont reçu en moyenne 3 traitements. Il s'agissait, pour 18,8% des patients, à la prescription d'un bêta-bloquant, d'un hypolipémiant et d'un IEC.

Posologie de DuoPlavin et traitement antiagrégant concomitant

La population pour laquelle un traitement antiagrégant concomitant était renseigné était de 522/693 (75%).

	Population évaluable pour la posologie N = 522
Posologie conforme à l'AMM	477 (91,4%)
Posologie non conforme à l'AMM	45 (8,6%)
Posologie non conforme (DuoPlavin utilisé seul 150/150 mg)	3 (%)
Posologie non conforme (DuoPlavin associé à Clopidogrel et/ou AAS)	42 (8%)
Acide Acétyl Salicylic (AAS) 75MG	21 (4%)
AAS 160MG	10 (1,9%)
CLOPIDOGREL 75MG	5 (0,9%)
AAS 75MG + CLOPIDOGREL 75MG	4 (0,8%)
AAS 160MG + CLOPIDOGREL 75MG	1 (0,01%)
AAS sans précision de dosage*	1 (0,01%)

09.4 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité :

Les études (BDR4659, BDR5000 et BEQ10600) ont démontré la bioéquivalence entre : DUOPLAVIN 75/75 et 75/100 et les associations libres de clopidogrel 75 et d'AAS 75 ou 100 mg.

Principales données de tolérance :

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le clopidogrel et l'AAS sont : hématome, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, contusion.

Données de prescription en vie réelle :

Dans l'étude post-inscription, parmi les 534 patients analysables, 515 (96,4%) avaient toutes les données nécessaires à l'évaluation globale de l'usage de Duoplavin, c'est à dire l'indication, la posologie et le traitement AAP précédent.

Les résultats de cette étude montrent que :

- La posologie recommandée (un comprimé de 75/75 mg/jour) n'a pas été respectée pour 45/522 patients (8,6%),
- L'indication de l'AMM n'a pas été respectée chez 263/534 patients (49,3%) ; dans ces cas le traitement était prescrit dans une autre indication que celle de l'AMM : AOMI (12,9% des cas), ischémie silencieuse (11,4% des cas), angor stable (9,7%), AVC ischémique (7,3%).
- 280/529 patients (52,9%) n'avaient pas été préalablement traités, tel que recommandé, par l'association libre de clopidogrel et d'AAS à la même dose.

Au total, en combinant les trois critères, le bon usage de Duoplavin a été respecté pour 18,3% des patients.

Un mésusage a également été identifié en ce qui concerne les traitements concomitants, avec notamment des prescriptions conjointes avec de l'AAS seul, du clopidogrel seul ou les deux observées chez 42/522 patients (8% des patients). Le devenir des patients ayant ces co-prescriptions n'est pas connu.

Discussion :

Les études disponibles permettent de conclure sur la bioéquivalence de DUOPLAVIN par rapport à l'association libre d'aspirine et de clopidogrel. Ces études ne permettent pas de documenter l'efficacité de DUOPLAVIN dans ces indications.

Les résultats de l'étude post-inscription montrent un important mésusage de la spécialité Duoplavin, notamment en termes d'indication (non-respect chez 49,3% des patients) et de la nécessité d'un traitement antérieur par l'association libre à la même posologie (non-respect chez 52,9% des patients). La fiabilité des résultats sur ce deuxième critère est mise en doute par les difficultés de remplissage des questionnaires.

Aucune information n'a été fournie sur les durées de prescription et leur conformité aux durées recommandées selon l'indication concernée. Une estimation de cette durée aurait pu être estimée pour les patients dont le suivi était de 14 mois dans cette analyse intermédiaire.

Les prescriptions conjointes observées avec de l'AAS seul, du clopidogrel seul ou les deux chez 42/522 patients (8% des patients) pose également question.

A la phase aiguë d'un syndrome coronaire traité par une intervention coronaire, le traitement antiagrégant plaquettaire 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'ANSM⁶ sur le bon usage des antiplaquettaires et le mémo CNAMTS⁷, la prise en charge repose sur :

- chez un patient coronaire stable (dans l'année suivant l'infarctus), y compris après pontage, une 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.
- l'année suivant un infarctus du myocarde (IDM), une bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + [clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10 mg) ou ticagrelor (180 mg/j)]. Puis l'aspirine sera poursuivie en monothérapie au long cours.
- après revascularisation :
 - o 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.
 - o après angioplastie avec pose de stent actif, bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) pendant 6 à 12 mois.

Place de DUOPLAVIN dans la stratégie thérapeutique :

DUOPLAVIN est la seule association fixe disponible contenant de l'aspirine et du clopidogrel qui peut être proposé aux patients adultes déjà traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) pris séparément.

⁶ Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Recommandations ANSM, HAS, juin 2012.

⁷ Mémo CNAMTS « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement (décembre 2013).

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

011.1 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.

Au total, ces situations cliniques sont graves et peuvent engager le pronostic vital

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.

► Les spécialités DUOPLAVIN sont des médicaments de 2^{ème} intention indiqués chez les patients adultes déjà traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) aux mêmes doses.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le poids induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui du syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) et de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique est modéré en raison du nombre plus restreint de patients concernés.

La réduction de la mortalité associée aux cardiopathies ischémiques est une priorité de santé publique*. Toutefois, les traitements existants (y compris l'association libre de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice supplémentaire du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre des deux principes actifs ni en termes de morbi-mortalité ni en termes d'observance. Par ailleurs, les résultats de l'étude post-inscription montrent un important mésusage de Duoplavin, notamment en termes d'indication (non-respect chez 49,3% des patients), de la nécessité d'un traitement antérieur par l'association libre à la même posologie (non-respect chez 52,9% des patients) et de prescriptions conjointes observées avec de l'AAS seul, du clopidogrel seul ou les deux chez 8% des patients.

Au vu des données disponibles, du mésusage identifié dans l'étude en vie réelle et des risques potentiels associés, DUOPLAVIN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**objectif 69 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan « pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011.*

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DUOPLAVIN est important dans l'indication « DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un :

- 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 ».

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication précitée et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités DUOPLAVIN 75 mg/75 mg et 75 mg/100 mg, associations fixes de clopidogrel 75 mg et d'acide acétylsalicylique 75 ou 100 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► **Demande d'étude**

La Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi du bon usage de DUOPLAVIN. Ce suivi peut se faire en utilisant les bases de données actuellement disponibles.