

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PLAVIX (clopidogrel), antiagrégant plaquettaire

Intérêt clinique insuffisant en association à l'aspirine, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire

L'essentiel

- ▶ PLAVIX 75 mg, comprimé pelliculé a une nouvelle AMM en association à l'aspirine, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques secondaires à une fibrillation auriculaire (FA) associée à au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, chez des patients qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements.
- ▶ L'association clopidogrel/aspirine a été moins efficace qu'un traitement par AVK dans la prévention des événements cardiovasculaires majeurs.
- ▶ L'intérêt d'une double anti-agrégation plaquettaire par clopidogrel + aspirine par rapport à l'aspirine seule n'a pas été démontré.
- ▶ L'ajout du clopidogrel a réduit le risque d'AVC ischémiques, sans démontrer de bénéfice sur la réduction des infarctus du myocarde ou des embolies systémiques, ni sur la mortalité totale ou d'origine cardiovasculaire. Les hémorragies majeures ont été plus fréquentes dans le groupe clopidogrel + aspirine (en particulier les hémorragies intracrâniennes), de même que les hémorragies mineures.

Indications préexistantes*

PLAVIX a déjà l'AMM chez les adultes en prévention secondaire des événements athérothrombotiques.

Stratégie thérapeutique

Le traitement antithrombotique est indispensable pour prévenir les complications thromboemboliques, sauf si la FA est isolée chez un sujet de moins de 65 ans sans facteur de risque thromboembolique associé.

Les AVK sont les anticoagulants oraux de référence en cas de fibrillation auriculaire chez les patients à risque thromboembolique.

Trois anticoagulants oraux non antivitamine K (AOD) sont disponibles en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque (soit un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 1): l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA).

Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace avec un INR bien équilibré et bien toléré par un autre anticoagulant oral. Les AOD sont des alternatives de seconde intention.

■ **Place de PLAVIX dans la stratégie thérapeutique**

Le libellé d'AMM cible une population restreinte, à savoir les patients adultes avec une fibrillation auriculaire qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires qui ne peuvent être traités par un AVK et qui présentent un faible risque de saignements.

Chez les patients relevant d'un traitement par anticoagulant oral qui ne peuvent recevoir un AVK, les AOD sont actuellement recommandés.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

La place de l'aspirine est actuellement très limitée. Sa prescription ne doit être envisagée que chez les patients ne pouvant recevoir une anticoagulation orale par AVK ou AOD et en l'absence de contre-indications. L'association clopidogrel + aspirine n'a pas de place dans la stratégie actuelle de prise en charge de la fibrillation atriale.

Données cliniques

- Deux études cliniques ont évalué l'efficacité de l'association clopidogrel + aspirine en prévention des événements thrombo-emboliques chez des adultes ayant une fibrillation atriale et au moins un des facteurs de risque suivants : âge ≥ 75 ans ; âge compris entre 55 et 74 ans associé soit à un diabète de type 2 nécessitant un traitement médicamenteux, soit à un antécédent d'IDM documenté, soit à une maladie coronaire documentée ; hypertension artérielle traitée ; antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'embolie systémique en dehors du SNC ; dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG $< 45\%$; maladie vasculaire périphérique documentée.
- Le critère principal de jugement était le délai de survenue du premier des événements cardiovasculaires majeurs suivants : AVC, embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire.
- Une étude réalisée versus AVK a été interrompue prématurément sur les recommandations du comité indépendant de surveillance, en raison de la supériorité du traitement par AVK par rapport au traitement PLAVIX + aspirine en termes de réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (7,0% versus 4,9% ; HR = 1,43 ; IC95% [1,17-1,75]). Au vu de ces résultats, l'AMM a été restreinte aux patients qui ne peuvent être traités par un antivitamine K.
- Une seconde étude a comparé l'association clopidogrel/aspirine à l'aspirine seule chez des patients jugés non éligibles à un traitement par AVK. L'ajout du clopidogrel à l'aspirine a réduit le risque d'événements vasculaires majeurs (AVC, IDM, embolie systémique hors SNC, décès vasculaire) par rapport à l'aspirine en monothérapie : 22,1% versus 24,4%, RRR = 11,1% IC95% [2,4-19,1], soit une réduction du risque absolu de 2,3%. Cette différence en faveur de l'association repose principalement sur la réduction de la survenue d'AVC (7,9% versus 10,8%) en particulier les AVC ischémiques, sans démonstration d'un bénéfice sur la réduction des IDM ou des ES, ni sur la mortalité totale ou la mortalité d'origine cardiovasculaire. Toutefois, les hémorragies majeures ont été plus fréquentes dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe AAS seule (6,7% versus 4,3%), en particulier les hémorragies intracrâniennes (1,4% versus 0,8%). Les hémorragies mineures ont également été nettement plus fréquentes chez les patients recevant l'association (10,8% versus 4,6%).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PLAVIX est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « Prévention des événements athérotrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire ».
- Avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital dans cette indication.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 janvier 2016 (CT-12343) disponible sur www.has-sante.fr

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

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