



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 janvier 2016

clopidogrel

PLAVIX 75 mg, comprimé pelliculé

B/30 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC/PVDC/aluminium (CIP: 34009 380 222 09)

B/30 comprimés sous plaquettes thermoformées aluminium/aluminium (CIP: 34009 380 223 77)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	B01AC04 (antiagrégant plaquettaire)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription Extension d'indication dont l'inscription n'est pas demandée
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>Renouvellement d'inscription :</u> « Prévention des événements athérothrombotiques Le clopidogrel est indiqué : • chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. • 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. » <u>Extension d'indication :</u> « Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire : Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC. »

Dans l'indication « Prévention des événements athérothrombotiques :

- chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.
- chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu [...]» :

SMR	Le SMR reste important
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention

Dans l'indication « Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire : chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC » :

SMR	Le SMR est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/07/1998 Extension d'indication dans la fibrillation atriale : 13/01/2011. Autres rectificatifs : cf. paragraphe 4.2.2 pour les modifications de RCP.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 B B01 B01A B01AC B01AC04	Sang et organes hématopoïétiques Antithrombotiques Antithrombotiques Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue Clopidogrel

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la spécialité PLAVIX 75 mg réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/12/2007 (JO du 11/12/2007).

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 20/02/2008, la Commission a considéré que le SMR de PLAVIX 75 mg restait important dans les indications :

« Prévention des événements athérothrombotiques :

- chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.
- 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. »

Depuis cet examen, les spécialités PLAVIX ont obtenu en janvier 2011 une extension d'indication dans la « **Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire** ». Bien que le laboratoire ne sollicite pas l'inscription, la Commission se doit d'évaluer le SMR de PLAVIX dans toutes les indications de l'AMM dans le cadre du renouvellement d'inscription¹.

Les données d'utilisation en vie réelle issues de l'étude post-inscription OBSERVE², mise en place à la demande de la DGS et reprise dans une convention du CEPS en 2005, sont également présentées dans cet avis.

¹ En vertu des articles R163-3, R163-4 et R163-18 du Code de la sécurité sociale.

² *Observatoire sur la prise en charge et le devenir à un an des patients hospitalisés en cardiologie et traités par l'association clopidogrel + aspirine.*

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Indications concernées par le renouvellement d'inscription :

« *Prévention des événements athérothrombotiques*

Le clopidogrel est indiqué :

- chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.
- 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. »

Extension d'indication :

« *Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire*

Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC ».

03.2 Posologie

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

1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne.

Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu :

- Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg (en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) à la dose quotidienne de 75 mg à 325 mg). Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/j. 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).
- Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans le traitement par clopidogrel doit être initié sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie 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).

Chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire, le clopidogrel doit être administré en une prise quotidienne de 75 mg. L'AAS (75 à 100 mg par jour) doit être administré en association avec le clopidogrel, dès l'initiation du traitement. »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents en prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire, chez les patients qui ne peuvent être traités par AVK sont :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
ELIQUIS 2,5 et 5 mg (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non (anti-Xa)	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge $\geq$ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq$ II).	12/06/13 17/12/14	Important Important	ASMR V Inchangée
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) <i>Bayer Santé</i>	Non (anti-Xa)	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge $\geq$ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq$ II).	14/03/12 17/12/14	Important Important	ASMR V par rapport aux AVK Inchangée
PRADAXA 110 et 150 mg (dabigatran) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Non (inhibiteur directe de la thrombine)	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge $\geq$ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq$ II) ; diabète ; hypertension artérielle.	29/02/12 17/12/14	Important Modéré	ASMR V par rapport aux AVK Inchangée

Les autres comparateurs sont les spécialités à base d'acide acétylsalicylique seul.

Conclusion

Les médicaments cités sont tous des comparateurs cliniquement pertinents.

05.1 Données d'efficacité dans la prévention des événements athérothrombotiques en dehors de la fibrillation auriculaire

Dans le cadre de la demande de renouvellement d'inscription, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{3,4,5,6,7,8}. Seules ont été référencées celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées par l'AMM. Parmi ces données, le laboratoire a notamment présenté :

- Une étude de phase⁷ III ayant comparé le clopidogrel au ticagrelor (BRILIQUE), en association à l'aspirine, en prévention de la survenue des événements cardiovasculaires et de la mortalité chez plus de 18 000 patients adultes pris en charge dans les 24 premières heures pour un syndrome coronaire aigu. Après 12 mois de traitement il a été observé un bénéfice clinique supplémentaire mais modeste du ticagrelor en comparaison au clopidogrel en termes de décès de cause cardiovasculaire et de récurrence d'infarctus du myocarde (Critère composite incluant décès de cause cardiovasculaire, IDM, AVC non mortel ; 9,8% versus 11,7%, RR = 0,84 ; IC 95% [0,77 ; 0,92]). Certains effets indésirables ont été plus fréquents sous ticagrelor (dyspnées, hémorragies graves non liées à un pontage aorto-coronarien, saignements intracrâniens non reliés à une procédure et saignements majeurs et mineurs), mais les hémorragies mortelles (rares) ou graves ont été similaires entre les deux groupes selon les définitions TIMI et PLATO du risque hémorragique. Plusieurs limites quant à la transposabilité des résultats de cet essai à la pratique clinique française peuvent être soulevées. Cette étude a déjà été analysée par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de BRILIQUE⁹ (cf. description dans l'avis du 7/12/2011).
- Une étude phase III⁸ ayant comparé le clopidogrel au prasugrel (EFIENT), en association à l'aspirine, en prévention des événements cardiovasculaires chez plus de 13 000 patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) requérant une intervention coronaire percutanée. Il ressort de cette étude que l'association prasugrel + aspirine a été plus efficace que l'association clopidogrel + aspirine après un suivi médian de 15 mois de traitement pour prévenir la survenue des événements ischémiques, incluant les thromboses de stent, mais sans différence sur la mortalité (globale ou de cause cardiovasculaire). Un surcroît d'hémorragie dans le groupe prasugrel a été observé (saignements majeurs non liés à un pontage, hémorragies engageant le pronostic vital incluant des hémorragies fatales). Cette étude a déjà été analysée par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de EFIENT¹⁰ (cf. avis du 22/07/2009).

³ McLean DS et Al. Benefits and risks of clopidogrel pretreatment before coronary artery bypass grafting in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in CLARITY-TIMI 28. J.Thromb. Thrombolysis.2007;24:85-91.

⁴ Sacco RL et Al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke .N.Engl. J.Med.2008;359:1238-1251.

⁵ Berger JS et Al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis. J.Am. Coll. Cardiol.2009;54:1935-1945.

⁶ Keltai M et Al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. Eur. J.Cardiovasc. Prev. Rehabil.2007;14:312-318.

⁷ Wallentin L et Al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N.Engl.J.Med. 2009;361:1045-1057.

⁸ Wiviott SD et Al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N.Engl.J.Med. 2007;357:2001-2015.

⁹ La Commission a considéré que BRILIQUE, en association à l'aspirine, apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au clopidogrel dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus en termes d'efficacité.

¹⁰ La Commission a considéré que l'association EFIENT 10 mg + aspirine n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association clopidogrel + aspirine pour le traitement des patients ayant un SCA devant être traités par intervention coronaire percutanée.

A noter que deux études cliniques pédiatriques (PICOLO et CLARINET) ont été menées chez des nouveau-nés et des nourrissons en utilisant une solution reconstituée de clopidogrel. Les résultats de ces études ont conduit à modifier le RCP qui mentionne désormais que « le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité ».

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

05.2 Données de tolérance

5.2.1 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a déposé auprès de l'ANSM et/ou de l'EMA les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 1^{er} décembre 2007 au 17 novembre 2013. L'analyse de ces données a permis de mettre en évidence de nouveaux signaux de tolérance, en particulier le risque d'hémophilie acquise, de pneumopathie à éosinophiles et de réactions allergiques croisées entre thiénoypyridines. Ces signaux qui ont fait l'objet de discussions au PRAC et ont donné lieu à des modifications de RCP détaillées ci-après.

5.2.2 Modifications du RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, différentes modifications ont été apportées au RCP de PLAVIX sur la base des données de pharmacovigilance et d'essais cliniques. Les principales modifications ont été les suivantes :

- **Ajout des effets indésirables** suivants, tous de fréquence « très rare » :
 - *hémophilie acquise* : une mise en garde a été associée recommandant l'arrêt du traitement par clopidogrel en cas de diagnostic confirmé. Ce risque a fait l'objet d'une lettre d'information 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 ;
 - *réactions allergiques croisées entre thiénoypyridines* : une mise en garde a été associée recommandant de rechercher les antécédents de réaction d'hypersensibilité à une autre thiénoypyridine (ticlopidine, prasugrel) ;
 - *syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse* ;
 - *syndrome de DRESS (rash cutané avec éosinophilie et symptômes systémiques)* ;
 - *exfoliation cutanée* ;
 - *pneumopathie à éosinophiles* ;
 - *pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)* ;
 - *gynécomastie* (fréquence : rare).

- **Interactions avec les inhibiteurs du CYP2C19, en particulier avec les IPP :**

Ajout : « *Interactions avec d'autres médicaments* : le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux du métabolite actif du clopidogrel. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'association d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée. Les médicaments suivants sont des exemples d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 : oméprazole et ésoméprazole, fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, carbamazépine et efavirenz ».

Concernant plus particulièrement les inhibiteurs de la pompe à protons, le RCP mentionne que « des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique / pharmacodynamique en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'association d'oméprazole ou d'esoméprazole doit être déconseillée. » Une mise en

garde a été associée indiquant que « chez les patients qui sont métaboliseurs lents du CYP2C19, le clopidogrel administré aux doses recommandées entraîne moins de formation de métabolite actif du clopidogrel et a un effet antiagrégant plaquettaire moindre. Il existe des tests permettant d'identifier le génotype du CYP2C19 des patients ».

- **Interaction avec les substrats du CYP2C8 :**

Ajout : « En raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques, l'administration concomitante de clopidogrel et de médicaments principalement éliminés par métabolisation par le CYP2C8 (par exemple, le répaglinide, le paclitaxel) doit être réalisée avec prudence ».

- **Interaction avec les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :**

Ajout : « Les ISRS ayant une action sur l'activation plaquettaire et augmentant le risque de saignement, l'administration concomitante d'un ISRS avec le clopidogrel doit être entreprise avec prudence ». Ce risque a par ailleurs été mentionné dans la section « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

- **Interaction avec les médicaments associés à un risque de saignement :**

Ajout : « Il existe un risque accru de saignement en raison de l'effet additif potentiel. L'administration concomitante de médicaments associés à un risque de saignement doit être réalisée avec prudence ».

- **Interaction avec les anti-GPIIa/IIIb :**

Information modifiée : l'information relative à l'usage concomitant des anti-GPIIa/IIIb a par ailleurs été renforcée, puisque le RCP préconise désormais la prudence chez tous les patients traités par anti-GPIIa/IIIb et non plus uniquement chez ceux qui « présentent une augmentation du risque de saignement liée à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou à une autre pathologie ».

- **Interaction avec les anticoagulants oraux :**

Information modifiée : « L'administration simultanée de clopidogrel et d'anticoagulants oraux n'est pas recommandée, ces associations pouvant augmenter l'intensité des saignements ». Le RCP précédent de ne faisait mention que de l'interaction avec la warfarine.

L'ensemble des nouvelles interactions n'a pas donné lieu à l'ajout de nouvelle contre-indication absolue dans le RCP. Néanmoins, l'association de clopidogrel et d'oméprazole ou d'ésoméprazole est déconseillée, de même que l'administration concomitante avec un ISRS ou un médicament principalement métabolisé par le CYP2C8 doit être réalisée avec prudence.

A noter que les interactions avec les inhibiteurs du CYP2C19 et la variabilité de la réponse au clopidogrel en raison de la variabilité génétique de ce cytochrome ont fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé dans toute l'Union Européenne, notamment en France en octobre 2009.

05.3 Données d'utilisation : résultats de l'étude post inscription OBSERVE

5.3.1 Protocole de l'étude

Objectif principal :

L'étude OBSERVE est une étude de cohorte observationnelle, prospective, multicentrique, nationale, mise en place pour répondre à une demande de la DGS reprise par le CEPS en 2005. Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer en conditions pragmatiques **la fréquence de survenue à 1 an des événements cardiovasculaires majeurs** (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) et **des événements hémorragiques majeurs** (hémorragies ayant entraîné le décès ou hémorragies ayant entraîné une nouvelle hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, avec ou sans intervention chirurgicale et/ou endoscopique, et/ou une transfusion), **chez des patients traités par clopidogrel en complément du traitement conventionnel incluant l'aspirine, après une hospitalisation initiale en cardiologie.**

Population d'étude :

Cette étude a été proposée à un échantillon représentatif des services hospitaliers publics ou privés de cardiologie (interventionnelle ou non), de réanimation médicale ou polyvalente et aux Unités de Soins Intensifs Cardiologiques.

Critères d'inclusion : patients hospitalisés en cardiologie, recevant **dans leur prescription de sortie** l'association clopidogrel + aspirine (AAS).

Critères de non-inclusion : patients âgés de moins de 18 ans, patients non-résidents permanents sur le sol français.

Schéma d'étude :

Registre : tous les patients hospitalisés dans le centre participant et pour lesquels une prescription intra-hospitalière de l'association clopidogrel + aspirine aura été effectuée étaient inclus dans le registre.

Cohorte : parmi les patients du registre, seuls les **patients sortant de l'hôpital** avec une prescription associant clopidogrel + aspirine étaient suivis dans la cohorte.

Durée de suivi : les patients devaient être suivis 1 an après la sortie d'hospitalisation.

Trois visites étaient prévues : à la sortie de l'hospitalisation initiale (V0), à 6 mois +/- 1 mois (V1) et à 12 mois +/- 1 mois (V2).

Validation des événements d'intérêt : les complications majeures rapportées par les médecins lors des visites et correspondant à la liste des critiques ont été revues par un comité d'adjudication (CA) à l'aide de la documentation anonymisée transmise par les médecins observateurs (CR d'hospitalisation, d'examen...). Les événements survenus entre la date de début d'hospitalisation et jusqu'à 425 jours après la date d'hospitalisation initiale ont été validés par le CA.

5.3.2 Principaux résultats

Caractéristiques des centres

Sur les 154 centres ayant accepté de participer, 110 centres ont inclus au moins un patient dans l'étude. Les services ayant accepté de participer à l'étude provenaient d'établissements privés dans une proportion significativement plus élevée (53,9%) que les services n'ayant pas participé (41,0%) ($p=0,004$). L'impact de la variable « type d'établissement » sur le critère principal a été étudié au moyen d'un modèle de Cox univarié. Aucune différence n'a été observée en termes de survenue d'évènement CV et d'événements hémorragiques majeurs entre les établissements publics et privés dans l'étude.

Registre des patients ayant eu une prescription intra-hospitalière de clopidogrel + AAS

Le taux de retour des registres a été de 16 % (18/110 centres).

Le faible pourcentage de registres analysés ne permet donc pas de discuter l'exhaustivité du recrutement des centres, ni des caractéristiques des patients traités par aspirine + clopidogrel en sortie d'hospitalisation par rapport à l'ensemble des patients ayant eu une prescription intra-hospitalière d'aspirine + Plavix.

La population des patients SCA de l'étude OBSERVE ne peut en aucun cas être considérée comme représentative des patients présentant un SCA en France, car l'étude inclut uniquement des patients ayant survécu à la phase aiguë (sortant d'hospitalisation après un SCA).

Déroulement de l'étude (flow-chart)

Les patients ont été inclus dans l'étude entre le 13/06/2007 et le 27/04/2008.

Parmi les 2 971 visites d'inclusions reçues par la CRO et suite à la revue des données, 2953 patients (99,4%) ont été conservés dans la population d'analyse.

Parmi les 2 953 patients conservés dans la population d'analyse, 60 (2,0%) d'entre eux ont été considérés comme perdus de vue malgré les diverses relances effectuées (dont 45 sans aucune donnée de suivi).

93 patients (3,2%) sont décédés au cours de l'année suivant l'hospitalisation pour SCA : 64 décès d'origine cardiovasculaire (2,2%), 3 décès d'origine hémorragique (0,10%) et 26 décès d'origine non cardiovasculaire (0,9%).

La durée moyenne du suivi était de 402 ± 116 jours (médiane = 382 ; Q1-Q3 : 361-409 j ; Min-Max : 1-915 j) (durée calculée à partir de la date de début d'hospitalisation).

Caractéristiques des patients inclus

Les patients, en majorité de sexe masculin (73,2%), avaient un âge moyen de 65 ± 13 ans. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $27,2 \text{ kg/m}^2$.

Les facteurs de risque cardiovasculaire associés étaient une dyslipidémie (60,7%), une hypertension artérielle (HTA) (56,5%), le tabac (24,4% fumeurs actuels, 33,0% anciens fumeurs), un diabète (24,9%) et l'obésité (23,6%).

46,9% des patients présentaient au moins un antécédent ischémique ou cardiovasculaire, soit un infarctus du myocarde (IDM) (18,0%), un angor instable (17,2%), un angor stable (14,5%), une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) (9,8%) et un accident vasculaire cérébral (AVC) (4,8%). 24,4% des patients avaient eu un antécédent d'angioplastie coronaire et 6,4% un antécédent de pontage aorto-coronarien.

La population d'analyse était constituée de 68,3% de patients présentant un SCA en diagnostic de sortie, 12,9% un angor stable, 8,5% une ischémie silencieuse et 10,3% un autre diagnostic.

Les 2017 patients de la population SCA présentaient pour 36,2% un IDM ST+, 24,3% un IDM ST- et 39,5% un angor instable.

La durée d'hospitalisation moyenne était de $6,7 \pm 6,2$ jours (médiane = 5 jours) avec une prise en charge initiale par des services d'urgences ou service d'aide médicale urgente (SAMU/SMUR) pour les patients avec SCA (39,8% et 37,5%, respectivement) ou par des cardiologues pour les patients avec angor stable (83,7%) ou ischémie silencieuse (88,8%).

Prescriptions en sortie d'hospitalisation

Dans la population SCA, le taux de prescription d'une quadrithérapie (Plavix et/ou aspirine + bêta bloquants + statines + IEC et/ou ARAII) était de 60% à la sortie de l'hôpital et de 36% à 300 jours ; le taux de maintien du traitement Plavix + aspirine 300 jours après la sortie d'hospitalisation était de 79,62%.

Critère principal d'évaluation

Dans la population des patients SCA, la fréquence de survenue à un an d'un événement cardiovasculaire majeur a été de 4,1% (82/2017 patients). La fréquence de survenue d'au moins un événement cardiovasculaire majeur à un an en post-hospitalisation a été de 3,8% (76/2017) (taux non ajusté sur la durée de suivi, le taux de décès de cause non CV ou hémorragique à un an est de 0,84% (17/2017) et le taux de perdus de vue, de 2,5% (60/2017)).

Dans cette même population, la fréquence de survenue à un an d'un événement hémorragique majeur a été de 2,5% (50/2017 patients). Sur les 50 patients ayant présenté au moins un événement hémorragique majeur, 27 patients (54%) ont présenté une hémorragie au cours de l'hospitalisation initiale. La fréquence de survenue d'au moins un événement hémorragique majeur à un an en post-hospitalisation a été de 1,1% (taux non ajusté sur la durée de suivi, le taux de décès de cause non hémorragique à un an est de 3,27% et le taux de perdus de vue, de 2,5%).

Il est difficile de comparer le taux de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs à 12 mois chez les patients ayant présenté initialement un SCA avec les autres cohortes françaises disponibles, les critères composites d'évaluation et/ou la durée de suivi n'étant pas les mêmes.

Concernant la mortalité toutes causes, le taux de mortalité observé dans l'étude OBSERVE est inférieur à celui observé dans les autres cohortes françaises disponibles, mais les populations d'étude ne sont pas totalement superposables (angors instables non inclus dans ces registres) :

- Registre FAST-MI (inclusions fin 2005) portant sur 3670 patients hospitalisés en France pour un infarctus du myocarde (ST+ ou ST-) et inclus dans les 48h suivant l'apparition des douleurs : 7,2% de décès dans les 12 mois post-hospitalisation chez les patients ayant été traités par clopidogrel dans les 48h et 12,9% chez les patients non traités par clopidogrel dans les 48h.
- Registre OPERA (inclusions 2002-2003) portant 2090 patients hospitalisés en France pour un infarctus du myocarde (ST+ ou ST-) : 6,0% de décès dans les 12 mois post-hospitalisation chez les patients (5% pour les patients avec un IDM ST+ et 8,2% pour IDM ST-). Taux d'événements dans le sous-groupe de patients traités par clopidogrel à la sortie

de l'hôpital non disponible (74,9% de patients traités par clopidogrel ou ticlopidine et 89,3% traités par aspirine en sortie d'hospitalisation).

Comparativement aux essais cliniques portant sur la prévention secondaire des SCA et comportant un bras Clopidogrel avec suivi à 12 mois, le taux d'événements cardiovasculaires observé dans la cohorte OBSERVE est très inférieur à ceux identifiés dans les essais cliniques. Cette différence est en partie liée au fait que les populations d'étude et les périodes de suivi n'étaient pas les mêmes, seuls les patients ayant survécu à la phase aigüe étant inclus dans la cohorte OBSERVE :

- Essai PLATO, essai comparatif randomisé ticagrelor vs clopidogrel (inclusions 2006-2008) portant sur 18 624 patients (dont 421 patients français) hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu (38% IDM ST+, 42,5% IDM ST-, 16,8% angor instable et 2,7% autres) : 11,7% de patients ayant présenté au moins un événement cardiovasculaire majeur et 5,9% de décès toutes causes à 12 mois (événements survenus lors de l'hospitalisation et en post-hospitalisation) dans le bras clopidogrel. Le taux de patients ayant présenté au moins un événement cardiovasculaire majeur entre 30 jours et 12 mois après le SCA était de 6,6%.
- Essai TRITON-TIMI, essai comparatif randomisé prasugrel vs clopidogrel (inclusions 2004-2007) portant sur 13 608 patients (dont 146 patients français) ayant un syndrome coronaire aigu avec une angioplastie programmée : 12,1% de patients ayant présenté au moins un événement cardiovasculaire majeur et 3,2% de décès toutes causes à 12 mois (événements survenus lors de l'hospitalisation et en post-hospitalisation) dans le bras clopidogrel. Le taux de patients ayant présenté au moins un événement cardiovasculaire majeur était de 5,6% au cours des 3 premiers jours de suivi et de 6,9% après le 3^{ème} jour de suivi.
- Essai CREDO, essai comparatif randomisé clopidogrel vs placebo (inclusions 1999-2001) portant sur 12562 patients hospitalisés pour une cardiopathie ischémique symptomatique nécessitant une angioplastie (14% IDM, 53% angor instable, 33% angor stable ou autre) : 11,7% de patients ayant présenté un IDM, un AVC ou décédés dans les 12 mois suivant l'angioplastie et 2,3% de décès toutes causes (événements survenus lors de l'hospitalisation et en post-hospitalisation) dans le bras clopidogrel.
- Essai CURE, essai comparatif randomisé clopidogrel vs placebo (inclusions 1998-2000) portant sur 12562 patients hospitalisés pour un SCA sans sus-décalage ST : 11,7% de patients ayant présenté au moins un événement cardiovasculaire majeur et 5,8% de décès toutes causes à 12 mois (événements survenus lors de l'hospitalisation et en post-hospitalisation) dans le bras clopidogrel.

Le taux de patients ayant eu au moins un événement hémorragique majeur dans les 12 mois suivant l'hospitalisation initiale pour SCA était de 1,1%. 1,3% des patients de l'étude avaient présenté une hémorragie majeure non fatale au cours de l'hospitalisation initiale.

5.3.2.1 Résumé et conclusions

Au total, 110 centres ont inclus au moins un patient dans l'étude entre le 13/06/2007 et le 27/04/2008.

Seuls les patients sortant d'hospitalisation en cardiologie avec un traitement aspirine + PLAVIX étaient inclus, les patients décédés durant l'hospitalisation et ceux transférés dans d'autres services étaient exclus.

Parmi les 2 971 visites d'inclusions reçues par la CRO et suite à la revue des données, 2953 patients (99,4%) ont été conservés dans la population d'analyse parmi lesquels 2,0% ont été considérés comme perdus de vue.

La population d'analyse était constituée de 68,3% de patients présentant un SCA en diagnostic de sortie, 12,9% un angor stable, 8,5% une ischémie silencieuse et 10,3% un autre diagnostic.

Les 2017 patients de la population SCA présentaient pour 36,2% un IDM ST+, 24,3% un IDM ST- et 39,5% un angor instable. Le taux de patients ayant eu au moins un événement cardiovasculaire majeur dans les 12 mois suivant l'hospitalisation initiale pour SCA était de 3,8% (76/2017).

Il est difficile de comparer le taux de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs à 12 mois chez les patients ayant présenté initialement un SCA avec les autres cohortes françaises disponibles, les critères composites d'évaluation et/ou la durée de suivi n'étant pas les mêmes. Concernant la mortalité toutes causes, le taux de mortalité observé dans l'étude OBSERVE est inférieur à celui observé dans les autres cohortes françaises disponibles (registres FAST-MI et OPERA), mais les populations d'étude ne sont pas totalement superposables.

De même, comparativement aux essais cliniques portant sur la prévention secondaire des SCA et comportant un bras clopidogrel avec suivi à 12 mois (essais PLATO, CURE, TRITON-TIMI, CREDO), le taux d'événements cardiovasculaires observé dans la cohorte OBSERVE est très inférieur à ceux identifiés dans les essais cliniques. Cette différence est en partie liée au fait que les populations d'étude et les périodes de suivi n'étaient pas les mêmes, seuls les patients ayant survécu à la phase aiguë étant inclus dans la cohorte OBSERVE.

Le taux de patients ayant eu au moins un événement hémorragique majeur dans les 12 mois suivant l'hospitalisation initiale pour SCA était de 1,1%. A noter que 1,3% des patients de l'étude avaient présenté une hémorragie majeure non fatale au cours de l'hospitalisation initiale.

Une limite majeure à l'interprétation de ces résultats repose sur la représentativité de la population analysée puisque le taux de retour des registres des patients hospitalisés en cardiologie a été de 16 % (18/110 centres). Au vu du faible pourcentage de registres analysés, il est difficile de juger de la représentativité de la population SCA de l'étude OBSERVE par rapport à l'ensemble des patients ayant eu une prescription intra-hospitalière d'aspirine + PLAVIX. La population des patients SCA de l'étude OBSERVE ne peut en aucun cas être considérée comme représentative des patients présentant un SCA en France, car l'étude inclut uniquement des patients ayant survécu à la phase aiguë (sortant d'hospitalisation après un SCA).

Le laboratoire a également présenté les résultats d'une étude visant à évaluer l'impact de PLAVIX chez les patients souffrant de SCA traités par l'association PLAVIX + AAS en termes d'événements cardiovasculaires majeurs évités. Néanmoins, l'impact du traitement par Plavix dans la population de l'étude OBSERVE ne peut être mesuré au moyen du modèle d'effet proposé par le laboratoire, du fait notamment des différences existant entre la population de l'étude OBSERVE et des essais cliniques CURE et CREDO utilisés dans ce modèle. Ces résultats ne peuvent donc pas être pris en considération.

05.4 Données dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire (extension d'indication)

L'autorisation de mise sur le marché de PLAVIX en prévention des événements thrombotiques chez les patients avec une fibrillation atriale (FA) et au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, en association à l'aspirine, repose sur les données issues de deux études cliniques de phase III randomisées ayant comparé l'association clopidogrel + aspirine (AAS) à :

- un traitement par antivitamine K (étude ACTIVE-W) ;
- un traitement par aspirine seule (étude ACTIVE-A), chez des patients non éligibles à un traitement anticoagulant par AVK.

Au vu des résultats de ces études, l'AMM a été limitée aux patients qui ne peuvent être traités par un antivitamine K et qui présentent un faible risque de saignements.

5.4.1 Etude ACTIVE-W¹¹

Objectifs de l'étude :

- Objectif principal : démontrer la non-infériorité de l'association PLAVIX + aspirine par rapport à un AVK en prévention de la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients adultes ayant une fibrillation auriculaire ;
- Objectif secondaire : comparer la tolérance de l'association clopidogrel + AAS versus une anticoagulation orale (AVK) chez des patients avec une FA.

Plan d'étude : étude multicentrique comparative, randomisée, avec administration du traitement en ouvert et adjudication des critères d'évaluation en aveugle. L'inclusion des patients s'est déroulée de juin 2003 à décembre 2004.

Critères d'inclusions :

- patients âgés de plus de 18 ans ayant une FA documentée permanente, paroxystique ou persistance (FA à l'inclusion ou au moins 2 épisodes de FA intermittente au cours des 6 derniers mois) ;
- présence d'au moins un des facteurs de risque d'événements vasculaires 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 ou d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique en dehors du système nerveux central (SNC) ; dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG $< 45\%$, maladie vasculaire périphérique documentée ;

Parmi les critères de non-inclusion : antécédent d'hémorragie cérébrale, thrombocytopénie $< 50.10^9/L$, nécessité d'un traitement par clopidogrel (ex. : pose récente d'un stent coronaire) ou anticoagulant oral (ex. : prothèse valvulaire mécanique), sténose mitrale.

Traitements :

- Clopidogrel 75 mg/j + aspirine 75 à 100 mg/j ;
- AVK à une posologie ajustée afin de maintenir un INR cible compris entre 2,0 et 3,0. Le choix de l'AVK prescrit dépendait des pratiques locales.

Critère principal de jugement (critère composite) :

Délai de survenue du premier des événements cardiovasculaires majeurs suivants (sur toute la période de suivi) : AVC (tout type), embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire.

L'adjudication des événements était réalisée en aveugle du traitement par un comité d'adjudication.

Parmi les critères secondaires :

Délai de survenue des événements suivants pris séparément : AVC (tout type), IDM, ES, mortalité toutes causes.

Analyse statistique :

Le choix de la borne de non-infériorité visait à préserver au moins 50% de la réduction relative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs associé à la warfarine. La non-infériorité de l'association clopidogrel + AAS par rapport aux AVK était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% du hazard ratio (HR) était inférieure à 1,186.

Il a été estimé qu'un total de 6 500 patients devait être randomisé dans l'étude (ratio 1 :1) sur la base des hypothèses suivantes : recrutement d'une durée de 2 ans et suivi de 2 ans supplémentaires, taux de sortie d'étude de 5% sur 3 ans, un taux attendu d'événements

¹¹ The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*.2006;367.

cardiovasculaires de 7% par an dans le groupe AVK. L'étude aurait une puissance de 90% si au moins 1 450 événements du critère principal survenaient.

Le protocole prévoyait deux analyses intermédiaires de l'efficacité (méthode de Haybittle-Petto) ainsi que deux analyses de futilité après la survenue d'environ 50% et 75% des événements attendus. Aucune méthode statistique en vue de maîtriser l'inflation du risque α pour l'analyse des critères secondaires n'a été mise en place.

Toutes les analyses ont été réalisées sur la population ITT. Une analyse sur la population per protocole (PP) était également prévue pour le critère principal d'efficacité.

Résultats

Au total, 6 706 patients ont été retenus pour l'analyse principale réalisée sur la population ITT : 3 335 patients dans le groupe PLAVIX + aspirine et 3 371 dans le groupe AVK.

Les arrêts prématurés de traitement ont été plus nombreux dans le groupe clopidogrel + aspirine que dans le groupe AVK (11,8% versus 6,8%). La proportion de patients ayant terminé l'étude a été de plus de 99% dans les deux groupes.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes. La majorité des patients étaient des hommes (66%), caucasiens (81%). L'âge moyen était de 69,7 ans et 35% des patients étaient âgés d'au moins 75 ans. La majorité (60%) avait une FA depuis plus de 2 ans et il s'agissait d'une FA permanente pour près de 70% d'entre eux.

Environ 16% des patients avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT et 17% d'IDM. Les facteurs de risque les plus fréquents étaient une HTA (82%), un âge > 75 ans (35%) et une insuffisance cardiaque (30%). Le score CHADS₂¹², évaluant le niveau de risque thromboembolique, était en moyenne de 1,9 dans les deux groupes de traitement.

La majorité des patients (77%) avait été traitée précédemment par AVK (dont 50% par warfarine et 19% par acénocoumarol) et 28% par de l'aspirine.

Résultats d'efficacité

L'étude a été interrompue sur les recommandations du comité indépendant de surveillance après la première analyse intermédiaire 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 IC_{95%} [1,17-1,75] ; population ITT). Ce résultat repose principalement sur la réduction des AVC ischémiques et des embolies systémiques. Il n'a pas été démontré de différence sur la mortalité totale.

Cette différence en faveur du traitement par AVK a été observée dans toutes les analyses en sous-groupes suivant l'âge, le sexe et les antécédents médicaux d'AIT/AVC, d'IDM, de diabète ou d'hypertension.

A l'arrêt de l'étude, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 15,0 mois dans le groupe AVK (médiane 15,6 mois) et de 14,1 mois dans le groupe clopidogrel + AAS (médiane 14,9 mois).

¹² Le score CHADS₂ (échelle de 0 à 6) prend en compte un âge supérieur à 75 ans, l'existence d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une HTA, d'un diabète et d'un antécédent d'AVC ou d'AIT.

Tableau 1: Résultats d'efficacité (Population ITT) - Etude ACTIVE W

Critère de jugement	AAS + clopidogrel (n=3 335)	AVK (n=3 371)	HR [IC 95%] (%)
	Evénements n (%)	Evénements n (%)	
Critère principal* (AVC, IDM, ES, décès CV)	234 (7,02)	166 (4,92)	1,43 [1,17-1,75]
Critères secondaires			
AVC	100 (3,00)	59 (1,75)	1,72 [1,24 ; 2,37]
Ischémique	90 (2,70)	42 (1,25)	
Hémorragique	5 (0,15)	15 (0,44)	
ES	18 (0,54)	4 (0,12)	4,50 [1,52 ; 13,29]
IDM	36 (1,08)	23 (0,68)	1,57 [0,93 ; 2,65]
Mortalité totale	159 (4,77)	159 (4,72)	1,00 [0,81 ; 1,25]
Décès CV	120 (3,60)	107 (3,17)	1,13 [0,87 ; 1,46]

* Seul le premier événement était comptabilisé.

Risque hémorragique

L'incidence des hémorragies majeures¹³ a été comparable dans les deux groupes, de même que celle des hémorragies mineures¹⁴.

Tableau 2 : Evénements hémorragiques (population ITT) – Etude ACTIVE W

Hémorragies	AAS + clopidogrel (n=3 335)	AVK (n=3 371)	Différence [IC 95%] (%)	p
	Evénements n (%)	Evénements n (%)		
Majeures	101 (3,03)	93 (2,76)	0,27 [-0,53 ; 1,07]	0,510
Fatales	7 (0,21)	11 (0,33)	-0,12 [-0,36 ; 0,13]	
Non-fatales	94 (2,82)	82 (2,43)	0,39 [-0,38 ; 1,15]	
Mineures	208 (6,24)	238 (7,06)	-0,82 [-2,02 ; 0,37]	0,176

5.4.2 Etude ACTIVE-A¹⁵

Objectifs de l'étude :

- Objectif principal : démontrer la supériorité de l'association PLAVIX + aspirine par rapport à l'aspirine seule en prévention de la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients adultes ayant une fibrillation auriculaire, avec au moins un autre facteur de risque d'événements cardiovasculaires et non éligibles à un traitement par AVK ;
- Objectif secondaire : comparer la tolérance de l'association clopidogrel + AAS versus AAS seul chez les patients inclus dans l'étude.

Plan d'étude : étude de supériorité multicentrique comparative, randomisée, en double aveugle. L'inclusion des patients s'est déroulée de juin 2003 à mars 2009.

¹³ Hémorragie majeure : hémorragie nécessitant l'administration d'au moins 2 unités érythrocytaires ou de sang total ou remplissant les critères d'hémorragie sévère.

¹⁴ Hémorragie mineure : hémorragie non majeure nécessitant une modification du traitement.

¹⁵ The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N.Engl. J.Med.2009;360:2066-2078.

Critères d'inclusions :

- patients non éligibles à un traitement par AVK (notamment en raison d'une incapacité attendue du patient à respecter les contraintes liées au suivi de l'INR, du refus du patient ou d'antécédents de saignements graves sous anticoagulant oral) ;
- autres critères identiques à ceux de l'étude ACTIVE-W.

Parmi les critères de non-inclusion : identiques à ceux de l'étude ACTIVE-W.

Traitements :

- Clopidogrel 75 mg/j + aspirine 75 à 100 mg/j ;
- Aspirine 75 à 100 mg/j + placebo.

La durée de traitement était au maximum de 5 ans.

Critère principal de jugement (critère composite) :

Délai de survenue du premier des événements cardiovasculaires majeurs suivants (sur toute la période de l'étude) : AVC (tout type), embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire.

L'adjudication des événements était réalisée en aveugle du traitement par un comité d'adjudication.

Parmi les critères secondaires :

- Délai de survenue (pris séparément) : AVC, IDM, ES ;
- Mortalité toutes causes.

Bien que l'analyse du bénéfice net n'était pas prévue au protocole et ne figure pas dans le rapport d'étude, l'analyse post-hoc de ce critère est mentionnée dans la publication¹⁵ des résultats de l'étude.

Méthode statistique :

Il a été estimé qu'environ 7 500 patients seraient randomisés sur une période de 2 ans (3 750 dans chacun des groupes, 600 centres participants).

Avec un taux attendu d'événements cardiovasculaires de 8% par an dans le groupe acide acétylsalicylique seul, un taux de sortie d'étude de 5% après 3 ans de suivi et en supposant que 7 500 patients seraient randomisés, il a été estimé que l'étude aurait une puissance de 88% pour observer une réduction du risque relatif (RRR) d'événements de 15% avec clopidogrel + AAS comparé à AAS seul. Afin d'assurer une puissance d'au moins 90%, le nombre d'événements du critère principal attendu était de 1600.

Pour l'analyse du critère principal, la supériorité de l'association clopidogrel + AAS par rapport à l'AAS était établie si la valeur du p associé à l'IC à 95% de la réduction du risque relative (RRR) était $\leq 0,05$.

Aucune méthode statistique en vue de maîtriser l'inflation du risque α en raison de la multiplicité des tests n'a été mise en place.

A noter que le protocole prévoyait deux analyses intermédiaires de l'efficacité (méthode de Haybittle-Petto) ainsi que deux analyses de futilité après la survenue d'environ 50% et 75% des événements attendus.

Toutes les analyses ont été réalisées sur la population ITT. Il n'a pas été défini de population per protocole.

Analyses en sous-groupes :

Le protocole prévoyait l'analyse du critère principal dans plusieurs sous-groupes (tests d'interaction), selon notamment :

- les caractéristiques démographiques : âge, sexe, zone géographique ;
- existence d'un diabète, d'une hypertension, d'une insuffisance cardiaque ;
- antécédents d'AVC ou AIT, d'IDM ;
- risque cardiovasculaire (score CHADS₂) ;

- traitements reçus au moment de la randomisation (AVK, IEC, statines, bêta-bloquants) ;
- motifs de non traitement par AVK.

Résultats

Au total 7 554 patients ont été randomisés (population ITT) pour recevoir soit l'association clopidogrel + aspirine (n=3 772) soit l'aspirine seule (n=3 782).

Les arrêts prématurés de traitement ont été plus nombreux dans le groupe clopidogrel + aspirine (35,1%) que dans le groupe aspirine seule (33,0%). La proportion de patients ayant terminé l'étude a été de 99,3%.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes. La majorité des patients étaient des hommes (58%), caucasiens (73%). L'âge moyen était de 71 ans et 41,6% des patients avaient 75 ans ou plus. La moitié (53%) avait une FA depuis plus de 2 ans et il s'agissait d'une FA permanente pour près de 64% d'entre eux.

La fréquence des différents facteurs de risque à l'inclusion était similaire dans les deux groupes. Les facteurs de risque les plus fréquents étaient une HTA traitée (84,5%) et un âge > 75 ans (41,6%) et une insuffisance cardiaque (30%). Environ 14% des patients avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT et autant d'IDM.

Le score CHADS₂¹⁶, évaluant le niveau de risque thromboembolique en cas de FA, était en moyenne de 2,0 à l'inclusion. Ce score était égal à 0 pour 2,7% des patients, à 1 pour 35,7% des patients, à 2 pour 34,1% des patients et >2 pour 27,4% des patients. Cette répartition était similaire dans chacun des groupes de traitement.

Le score de risque hémorragique à l'inclusion n'a pas été calculé.

La durée moyenne d'exposition au traitement, similaire dans les deux groupes, a été de 2,7 ans et celle de suivi de 3,4 ans (maximum 5 ans).

La majorité des patients (82,7%) recevait déjà de l'aspirine à l'inclusion et 8,5% un AVK.

Les traitements concomitants ont été similaires dans les deux bras de traitement. L'administration d'IPP avant ou au cours de l'étude n'a pas été renseignée.

Motifs de la non-éligibilité à un traitement par AVK

Ces motifs ont été similaires dans les deux groupes de traitement. Dans 26% des cas il s'agissait uniquement d'une préférence du patient et pour le reste d'une décision du médecin (en raison d'un risque particulier de saignement pour 23%, d'une incapacité supposée à respecter les contraintes liées au contrôle de l'INR pour 22%, ou d'un autre facteur ayant conduit le médecin à considérer un traitement par AVK inapproprié pour 28%).

Critère principal d'efficacité

L'association clopidogrel + aspirine a démontré sa supériorité par rapport à l'aspirine seule avec une réduction du risque relatif d'événements de 11,1% (IC95% [2,4-19,1] ; p=0,013). L'incidence des événements a ainsi été de 22,1% dans le groupe recevant l'association versus 24,4% dans le groupe aspirine seule, soit une différence de risque absolu de 2,3%.

Critères secondaires d'efficacité

L'incidence des AVC a été de 7,9% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 10,8% dans le groupe AAS, soit une réduction du risque relatif de 28,4% (IC95% [16,8 ; 38,3] ; p=0,00001) et une réduction du risque absolu de 2,9%. Cette différence en faveur de l'association clopidogrel + AAS a été observée quelle que soit la gravité de l'AVC et plus particulièrement pour les AVC ischémiques. Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de mortalité toutes causes entre les deux groupes.

¹⁶ Le score CHADS₂ (échelle de 0 à 6) prend en compte un âge supérieur à 75 ans, l'existence d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une HTA, d'un diabète et d'un antécédent d'AVC ou d'AIT.

Une analyse post-hoc suggère l'absence de bénéfice clinique net (critère composite combinant les événements du critère principal d'efficacité et les hémorragies majeures) de l'association clopidogrel + aspirine par rapport à l'aspirine seule : RR = 0,97 ; IC_{95%} [0,89 ; 1,06], analyse post-hoc absente du rapport d'étude mais mentionnée dans la publication: 968 événements/an dans le groupe clopidogrel + ASA versus 996 événements/an dans le groupe ASA seul, RR = 0,97 ; IC_{95%} [0,89 ; 1,06] ; NS.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité (Population ITT) - Etude ACTIVE A

Critère de jugement	AAS + clopidogrel (n=3 772)	AAS + placebo (n=3 782)	Réduction du risque relatif versus AAS [IC 95%] (%)	p
	Événements n (%)	Événements n (%)		
Critère principal*	832 (22,1)	924 (24,4)	11,1 [2,4-19,1]	0,013
Critères secondaires				
AVC	296 (7,9)	408 (10,8)	28,4 [16,8 ; 38,3]	0,00001
Ischémique	235 (6,2)	343 (9,1)	32,4 [20,2 ; 42,7]	
Hémorragique	30 (0,8)	22 (0,6)	-36,3 [-136 ; 21,4]	
Type indéterminé	41 (1,1)	51 (1,4)	19,6 [-21,4 ; 46,7]	
Mortalité totale	825 (21,9)	841 (22,2)	1,9 [-8,0 ; 10,9]	NS
IDM	90 (2,4)	115 (3,0)	21,9 [-3,0 ; 40,7]	NS
ES	54 (1,4)	56 (1,5)	3,9 [-40,3 ; 33,6]	NS

* Seul le premier événement était comptabilisé.

Risque hémorragique

Les hémorragies majeures¹⁷ ont été plus fréquentes dans le groupe clopidogrel + AAS que dans le groupe AAS seul (6,7% versus 4,3%), en particulier les hémorragies intracrâniennes, de même pour les hémorragies mineures (10,8% versus 4,6%). Les hémorragies majeures ont été principalement gastro-intestinales (3,5% dans le groupe clopidogrel + AAS versus 1,8% dans le groupe AAS).

Tableau 4 : Événements hémorragiques (population ITT) – Etude ACTIVE A

Hémorragies	AAS + clopidogrel (n=3 772)	AAS + placebo (n=3 782)	Différence clopidogrel - placebo [IC 95%] (%)	p
	Événements n (%)	Événements n (%)		
Majeures ¹⁷	251 (6,7)	162 (4,3)	2,37 [1,35 ; 3,40]	< 0,001
Fatales	42 (1,1)	27 (0,7)	0,40 [-0,03 ; 0,83]	0,068
Sévères ¹⁸	190 (5,0)	122 (3,2)	1,81 [0,91 ; 2,71]	< 0,001
Mineures ¹⁴	408 (10,8)	175 (4,6)	6,19 [4,99 ; 7,39]	< 0,001
Intracrâniennes	54 (1,4)	29 (0,8)	0,66 [0,19 ; 1,13]	0,0056

¹⁷ Hémorragie majeure : hémorragie nécessitant l'administration d'au moins 2 unités érythrocytaires ou de sang total ou remplissant les critères d'hémorragie sévère.

¹⁸ Hémorragie sévère : hémorragie fatale, ou induisant une baisse $\geq$ 5g/dL d'hémoglobine ou une hypotension nécessitant un traitement, hémorragie intraoculaire avec perte visuelle significative, hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale (en dehors de la lésion vasculaire), hémorragie intracrânienne symptomatique ou nécessitant une transfusion d'au moins 4 unités de sang.

5.4.2.1 Résumé

Deux études cliniques de phase III 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 $\geq$ 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. L'une de ces études a été réalisée versus les antivitamines K (étude ACTIVE-W), l'autre versus l'acide acétylsalicylique (étude ACTIVE-A).

Le critère principal de jugement était le délai de survenue du premier des événements cardiovasculaires majeurs suivants (critère composite) : AVC, embolie systémique hors SNC, infarctus du myocarde ou décès d'origine vasculaire.

Un total de 6 706 patients a été inclus dans l'étude ACTIVE-W (3 335 patients dans le groupe PLAVIX + aspirine et 3 371 dans le groupe AVK). L'âge moyen était de 69,7 ans et 35% des patients étaient âgés d'au moins 75 ans. Le score CHADS₂ moyen était de 1,9 dans les deux groupes de traitement.

Cette étude a été interrompue prématurément sur les recommandations du comité indépendant de surveillance suite à la première analyse intermédiaire (durée moyenne d'exposition au traitement de 15,0 mois dans le groupe AVK et de 14,1 mois dans le groupe clopidogrel + AAS), 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 (incidence des événements : 7,0% versus 4,9% ; HR = 1,43 IC_{95%} [1,17-1,75] ; population ITT). Au vu de ces résultats, l'AMM a été restreinte aux patients qui ne peuvent être traités par un antivitamine K.

L'étude ACTIVE-A a randomisé plus de 7 500 patients jugés non éligibles à un traitement par AVK, pour recevoir clopidogrel 75 mg/j + aspirine 75 à 100 mg/j ou aspirine 75 à 100 mg/j + placebo. L'âge moyen était de 71 ans et 41,6% des patients avaient 75 ans ou plus. Les facteurs de risque les plus fréquents étaient une HTA traitée (84,5%) et un âge $>$ 75 ans et une insuffisance cardiaque (30%). Environ 14% des patients avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT et autant d'IDM. Le score CHADS₂, moyen était de 2,0. Environ 35% des patients avaient un score égal à 1, 34% à 2 et 27% supérieur à 2.

La durée moyenne d'exposition au traitement, similaire dans les deux groupes, a été de 2,7 ans et celle de suivi de 3,4 ans (maximum 5 ans).

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% IC_{95%} [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%, RRR = 28,4% IC_{95%} [16,8 ; 38,3]) 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%, soit une différence de risque absolue de 2,4%), 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%).

Une analyse post-hoc suggère l'absence de bénéfice clinique net (critère composite combinant les événements du critère principal d'efficacité et les hémorragies majeures) de l'association clopidogrel + aspirine par rapport à l'aspirine seule : RR = 0,97 ; IC_{95%} [0,89 ; 1,06].

Aucune étude clinique n'a comparé directement l'association aspirine et clopidogrel aux anticoagulants oraux non AVK chez les patients avec une fibrillation atriale non valvulaire.

05.5 Stratégie thérapeutique

► Syndromes coronaires aigus (SCA)^{19,20,21,22,23}

Depuis le dernier examen par la Commission en février 2008, deux nouveaux antiagrégants plaquettaires inhibiteurs des récepteurs P2Y₁₂ comme le clopidogrel, le ticagrélor (BRILIQUE) et le prasugrel (EFIENT), ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus.

A la phase aiguë d'un SCA (ST+ ou ST-)

Le traitement antiagrégant plaquettaire prescrit comprend l'aspirine (sauf 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 HAS²⁴ et de l'ANSM sur le bon usage des antiplaquettaires, la CNAMTS²⁵ a publié en décembre 2013 un mémo intitulé « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement en dehors de la phase aiguë (post-hospitalisation) 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)]. L'association au prasugrel ou au ticagrélor est recommandée quand ces molécules ont été prescrites à la phase aiguë. 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.

La Commission considère que PLAVIX reste une option thérapeutique de première intention dans la prise en charge des syndromes coronaires, à la phase aiguë²⁶ ou en prévention secondaire.

¹⁹ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. 2011 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart J.2011;32: 2999–3054.

²⁰ Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J.2015.

²¹ Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation.2014;130.

²² Windecker S et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal.2014;35:2541-2619.

²³ Steg PG, James SK, Atar D et Al. 2012 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart J. 2012;33:2569-619.

²⁴ Bon usage des antiagrégants plaquettaires. Recommandations ANSM, HAS, juin 2012.

²⁵ Mémo CNAMTS « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement (décembre 2013).

²⁶ Avis de la Commission BRILIQUE du 7/12/2011 et EFIENT du 22/07/2009.

■ Prévention secondaire après un accident vasculaire cérébral ischémique^{28,27}

D'après les recommandations de bonne pratique de la HAS mises à jour en février 2015, le traitement antithrombotique recommandé après un infarctus cérébral (IC) ou un accident ischémique transitoire d'origine non cardioembolique est l'aspirine à 75-325 mg/j (grade A) ou le clopidogrel à 75 mg/j (grade B). L'association clopidogrel + aspirine en prévention secondaire à distance de la phase aiguë des IC n'est pas recommandée (grade A).

Les recommandations HAS/ANSM de 2012 sur le bon usage des antiagrégants plaquettaires proposent comme autre option thérapeutique l'association dypiridamole + aspirine (ASASANTINE).

La Commission considère que PLAVIX reste une option thérapeutique de première intention dans cette indication.

■ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)^{24,28}

Les principaux bénéfices des agents antiplaquettaires dans la pathologie vasculaire périphérique sont la prévention des complications coronariennes et cérébro-vasculaires et la prévention des occlusions lors de la réalisation de gestes périphériques (angioplastie et/ou pontage).

En cas d'AOMI asymptomatique, chez les patients ayant un index de pression systolique (IPS) abaissé et n'ayant jamais été symptomatique pour une AOMI (et n'ayant aucune autre localisation athéroscléreuse patente) il n'y a pas d'indication à la prescription d'aspirine systématique sauf si le risque est élevé.

En cas d'AOMI relevant d'un traitement médicamenteux, un antiagrégant plaquettaire est recommandé en association à une statine et à un inhibiteur de l'enzyme de conversion. L'aspirine (75-325 mg/j) au long cours ou le clopidogrel (75 mg/j) est recommandé comme agent antiagrégant plaquettaire.

La Commission considère que PLAVIX reste une option thérapeutique de première intention.

■ Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire^{29,27,30}

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 anticoagulants oraux non AVK (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) sont une alternative. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves.

Le choix sera fait au cas par cas en tenant compte notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et du souhait du patient après information adaptée.

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en deuxième intention, à savoir chez :

²⁷ Recommandation de bonne pratique. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire : argumentaire scientifique. HAS. Juillet 2014. Mise à jour février 2015.

²⁸ Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Recommandations HAS avril 2006.

²⁹ Avis de la commission de la Transparence de réévaluation des anticoagulants oraux directs PRADAXA, ELIQUIS, XARELTO du 17 décembre 2014.

³⁰ HAS. Fiche bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux. Mise à jour septembre 2015.

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Lorsqu'un de ces trois médicaments est prescrit et lorsque le choix entre ces trois médicaments est possible (absence de contre-indications comme une insuffisance rénale par exemple), c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le mieux démontré, en termes de niveau de preuve, son intérêt en comparaison à la warfarine.

D'après les recommandations européennes et américaines^{31,32}, l'association d'antiplaquettaires aspirine + clopidogrel ne devrait être envisagée que chez les patients ne pouvant recevoir un anticoagulant oral et en cas de risque faible de saignements.

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 antivitamine K,
- et qui présentent un faible risque de saignements.

Chez les patients relevant d'un traitement par anticoagulant oral qui ne peuvent recevoir un AVK (contre-indication, mauvaise tolérance, problèmes de maintien de l'INR dans la zone cible notamment), les anticoagulants oraux non AVK sont actuellement les alternatives à recommander. 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'intérêt d'une double anti-agrégation plaquettaire par clopidogrel + aspirine par rapport à l'aspirine en monothérapie n'est par ailleurs pas démontré, au vu des résultats de l'étude ACTIVE-A. Dans cette étude, l'ajout du clopidogrel à l'aspirine a apporté un bénéfice en termes de morbidité cardiovasculaire mais a également augmenté le risque d'hémorragies majeures et mineures, sans démonstration d'un bénéfice clinique net.

Compte-tenu de ces différents éléments, la Commission considère que l'association clopidogrel + aspirine n'a pas de place dans la stratégie actuelle de prise en charge de la fibrillation atriale.

³¹ Oral Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest.2012;141(2).

³² 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European Heart Journal.2012;33:2719–2747.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

06.1 Service Médical Rendu

6.1.1 Indications en prévention des événements athérothrombotiques en dehors de la fibrillation auriculaire

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 février 2008 n'ont pas à être modifiées.

► Les principales manifestations de l'athérosclérose sont l'AOMI, l'AVC et l'IDM qui sont des situations cliniques graves pouvant engager le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

Les syndromes coronaires aigus (ST- comme ST+) doivent être pris en charge par une équipe spécialisée. Les SCA ST+ engagent le pronostic vital et doivent être revascularisés immédiatement. 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. Après un AVC ischémique, le risque de récurrence d'AVC mais également ceux d'infarctus du myocarde et de décès d'origine vasculaire sont accrus.

- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- PLAVIX fait partie des traitements de première intention dans ces indications.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PLAVIX reste important les indications :

« Prévention des événements athérothrombotiques :

- chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.
- 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 thrombolitique ».

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

6.1.2 Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire

► La fibrillation auriculaire est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FA non valvulaire (FANV) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, l'AVC qui complique la FANV se caractérise par sa sévérité et altère le plus la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et trois anticoagulants non antivitamine K, l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA).
- ▮ PLAVIX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la fibrillation atriale.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PLAVIX est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire : chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC. »

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication.

06.2 Recommandations de la Commission

▮ Conditionnements

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

▮ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de PLAVIX.