



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 24 MARS 2021

#### *acetylsalicylate de DL-lysine*

**KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachets-dose**  
**KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachets-dose**  
**KARDEGIC 300 mg, poudre pour solution buvable en sachets-dose**

#### Nouvelle indication

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) confirmée.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints d'AOMI dépend du stade de la maladie. Que le patient soit asymptomatique ou symptomatique, elle repose sur :

- le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, diabète),
- la mise en place de mesures hygiéno-diététiques,
- l'activité physique (marche) régulière,
- le traitement de prévention des complications cardio- et cérébro-vasculaires comprenant une statine (même en l'absence d'anomalies du bilan lipidique) et en cas d'hypertension associée, un

inhibiteur de l'enzyme de conversion / antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (suivant l'existence et la sévérité de l'hypertension).

D'après les différentes recommandations nationales et internationales, un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours par aspirine (75 à 325 mg/jour) ou clopidogrel (75 mg/jour), doit être ajouté chez les patients symptomatiques (grade IA). Ce traitement est également recommandé chez les patients ayant subi une revascularisation. Après une revascularisation percutanée périphérique avec pose de stent, une bithérapie associant aspirine à faible dose et clopidogrel est recommandée pendant 1 mois. Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardiovasculaire élevé, le traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) est poursuivi au long cours. Chez les patients porteurs d'une endoprothèse pour cause non athéromateuse, aucune recommandation n'a été établie.

#### **Place du médicament**

Les spécialités KARDEGIC (acide acétylsalicylique) peuvent être utilisées en 1<sup>ère</sup> intention chez les patients atteints d'AOMI confirmée symptomatique ou ayant subi une revascularisation. En cas d'AOMI asymptomatique, il n'y a pas d'indication à la prescription systématique de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) en 1<sup>ère</sup> intention.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Nouvelle indication faisant l'objet de la demande</u></b> : prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires associées à l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) confirmée, au travers du nouveau libellé d'indication « Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée »</li> <li>- <b><u>Nouvelle indication non concernée par la demande (inscription non demandée par le laboratoire)</u></b> : « Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque ».</li> </ul>
SMR	MODERE
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration dans une méta-analyse de la supériorité de l'acide acétylsalicylique par rapport au placebo en termes de réduction du risque d'événements vasculaires majeurs, critère combinant IDM non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire (OR=0,50, IC95% [0,29-0,88]), considéré comme cliniquement pertinent,</li> </ul> <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des faiblesses méthodologiques de cette méta-analyse au regard notamment des faibles effectifs des études incluses,</li> <li>- des incertitudes sur la tolérance hémorragique dans cette indication, peu documentée,</li> <li>- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en comparaison aux alternatives disponibles, notamment par rapport au clopidogrel,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que KARDEGIC (acide acétylsalicylique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'AOMI confirmée.</p>
ISP	KARDEGIC (acide acétylsalicylique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités KARDEGIC (acide acétylsalicylique) peuvent être utilisées en 1 <sup>ère</sup> intention chez les patients atteints d'AOMI confirmée symptomatique ou ayant subi une revascularisation. En cas d'AOMI asymptomatique, il n'y a pas d'indication à la prescription systématique de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) en 1 <sup>ère</sup> intention.
Population cible	La population cible de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) représentée par les patients atteints d'une AOMI confirmée peut être estimée au maximum à 1 million de patients, en notant qu'environ 60% de ces patients auraient une atteinte coronaire et/ou cérébrovasculaire concomitante, pathologies qui relèvent également d'un traitement antiplaquettaire et dans lesquelles KARDEGIC (acide acétylsalicylique) est déjà remboursé.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités KARDEGIC (acide acétylsalicylique), poudre pour solution buvable en sachets-dose, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication en prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) confirmée.

A ce jour, aucune autre spécialité à base d'acide acétylsalicylique n'a d'AMM dans l'AOMI, indication qui n'a donc jamais été évaluée par la Commission, bien que cet antiagrégant plaquettaire soit recommandé pour l'AOMI symptomatique depuis de nombreuses années dans les différentes recommandations nationales et internationales en vigueur.

Cette extension d'AMM a été octroyée au travers du nouveau libellé d'indication (rectificatif d'AMM du 02/10/2017) qui élargit l'AMM à cette indication :

- **Ancien libellé** : « Prévention secondaire (y compris dans les situations d'urgence pour KARDEGIC 160 mg et 300 mg) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :
  - réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire :
    - après infarctus du myocarde (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75 mg seulement) ;
    - dans le cadre de l'angor stable et instable (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75 mg seulement) ;
    - lors d'angioplastie coronaire transluminale (en dehors d'un contexte d'urgence pour le dosage 75 mg seulement) ;
    - après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué (en dehors de la phase aiguë pour le dosage 75 mg seulement) ;
  - réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire ».
- **Nouveau libellé** : « Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée », incluant donc les situations cliniques d'AOMI confirmée, indication présentement évaluée.

Ces modifications du libellé font suite à une procédure nationale de révision du schéma commun des aspirine à indications cardiovasculaires, débutée par l'Afssaps en 2006, qui visait plus particulièrement à la révision des rubriques « 4.1 Indications thérapeutiques » et « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques » du RCP pour les indications de prévention secondaire.

Ce nouveau libellé recouvre ainsi les atteintes symptomatiques coronarienne et/ou vasculaire cérébrale et/ou vasculaire périphérique, isolées et/ou associées. Par ce nouveau libellé, la Commission d'AMM a notamment souhaité prendre en compte la notion de haut risque cardiovasculaire, l'intrication des pathologies cardiovasculaires touchant les artères coronaires, cérébrales et périphériques, et le fait que l'existence d'une atteinte vasculaire périphérique symptomatique est un marqueur important et reconnu du haut risque cardiovasculaire.

Les principales données cliniques soutenant ces modifications du libellé d'AMM ont ainsi été ajoutées à la rubrique 5.1 du RCP, et en particulier pour l'AOMI les données issues de l'étude CLIPS et de la mise à jour de la méta-analyse de l'ATC (*Antithrombotic Trialists' Collaboration*) en 2009.

A noter par ailleurs que lors de cette procédure de révision une AMM a également été octroyée dans l'indication « Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque ». Néanmoins, le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) dans cette indication.

Les spécialités KARDEGIC (acide acétylsalicylique) ont actuellement un SMR important dans l'ensemble des indications déjà évaluées par la Commission<sup>1</sup> conformément à l'ancien libellé.

## 02 INDICATIONS

---

- **Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée [dont l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, indication faisant l'objet de la demande].**
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.
- Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque (*indication non remboursable car prise en charge non sollicitée par le laboratoire*)

## 03 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 04 BESOIN MEDICAL<sup>2,3,4,5,6,9</sup>

---

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique avec ou sans traduction clinique, et dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS) de repos. Il s'agit d'un marqueur de haut risque cardiovasculaire.

L'AOMI est une manifestation locale de la maladie athéromateuse, susceptible de toucher simultanément les artères coronaires et cérébrales.

Le dépistage et le diagnostic reposent sur l'analyse des symptômes, un examen clinique et la mesure de l'IPS ( $\leq 0,90$ ). Il peut être précisé par l'écho-Doppler.

L'athérosclérose est la principale cause de cette maladie artérielle périphérique ; ses principaux facteurs de risque sont le tabagisme, le diabète et l'hypertension artérielle. Les complications peuvent être locales (claudication intermittente ou ischémie permanente qui mène à des situations invalidantes pouvant aller jusqu'à l'amputation) ou générales (infarctus du myocarde, AVC, décès).

L'AOMI est classée en 3 situations cliniques, qui diffèrent dans leur pronostic et dans leur prise en charge : le stade asymptomatique, le stade d'ischémie d'effort (claudication intermittente) et le stade d'ischémie permanente chronique (ischémie menaçant le membre). Plusieurs classifications ont été proposées pour distinguer les différents stades de l'AOMI, comme la classification de Leriche et Fontaine, fondée sur la symptomatologie clinique :

---

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 10 janvier 2017 de renouvellement d'inscription de KARDEGIC (acide acétylsalicylique).

<sup>2</sup> HAS. Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Avril 2006.

<sup>3</sup> Aboyans V, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS) : Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. Eur Heart J.2017;00:1–60.

<sup>4</sup> Gerhard-Herman MD, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135:e726–e779.

<sup>5</sup> HAS. Liste des actes et prestations pour l'ALD n°3 : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Juin 2018.

<sup>6</sup> Aboyans V, Sevestre MA, Désormais I, Lacroix P, Fowkes G, Criqui MH. Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs. Presse Med. 2018 Jan;47:38-46

- Stade I : asymptomatique.
- Stade II : ischémie d'effort responsable d'une claudication intermittente variable dans ses formes cliniques.
- Stade III : ischémie permanente responsable de douleurs au repos, qui peuvent apparaître d'emblée ou faire suite à une période plus ou moins longue de claudication.
- Stade IV : troubles trophiques distaux avec présence possible d'ulcérations, de nécroses tissulaires et/ou gangrènes.

La plupart des patients atteints d'AOMI sont asymptomatiques (part estimée à environ 2/3 des patients).

Chez le patient claudicant, le risque d'amputation est de 5 % à 5 ans, passant à 25 % à un an en cas d'ischémie critique. Mais le risque principal est celui des événements cardiovasculaires tels que l'infarctus et l'accident vasculaire cérébral. Les patients atteints d'une maladie athéromateuse sont souvent polyvasculaires. D'après les données du registre REACH (*registre observationnel prospectif international chez des patients à risque d'événements athérothrombotiques*), environ 60% des patients avec AOMI auraient une autre atteinte artérielle concomitante (39% une atteinte coronaire, 10 % une atteinte cérébrovasculaire et 13 % les deux autres atteintes)<sup>6,7</sup>. Les patients présentant une AOMI, associée ou non à une atteinte coronarienne et/ou cérébrale liée à l'athérosclérose, font partie des patients « à haut risque cardiovasculaire ».

Rare avant l'âge de 50 ans, la prévalence de l'AOMI augmente de manière exponentielle à partir de 60 ans pour atteindre les 20 % après 80 ans. Dans les pays à haut revenu, la prévalence est semblable chez les femmes et les hommes. Cette prévalence est de l'ordre de 5 % à l'âge de 45–49 ans et augmente jusqu'à près de 18 %. En France, aucune donnée précise sur la prévalence de cette maladie n'existe, mais on estimait en 2018 que près d'un million de Français présenterait cette maladie<sup>6</sup>.

D'autres études, menées en Europe et aux États-Unis, ayant notamment recours aux questionnaires, permettent de définir la prévalence de la claudication intermittente à moins de 1 % avant 50 ans et jusqu'à 6 % après 65 ans.

La prise en charge des patients atteints d'AOMI dépend du stade de la maladie. Que le patient soit asymptomatique ou symptomatique<sup>2,8</sup>, elle repose sur :

- le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, diabète),
- la mise en place de mesures hygiéno-diététiques,
- l'activité physique (marche) régulière,
- un traitement médicamenteux pour prévenir les complications cardio- et cérébro-vasculaires comprenant une statine (même en l'absence d'anomalies du bilan lipidique) et en cas d'hypertension associée, un inhibiteur de l'enzyme de conversion / antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (suivant l'existence et la sévérité de l'hypertension).

La plupart des patients atteints d'AOMI sont asymptomatiques (part estimée à environ 2/3 des patients), mais tous présentent un haut risque d'événements cardiovasculaires.

D'après les différentes recommandations nationales<sup>8</sup> et internationales<sup>3,4</sup>, un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours par aspirine (75 à 325 mg/jour) ou par clopidogrel (75 mg/jour) doit être ajouté **chez les patients symptomatiques (grade IA). Ce traitement est également recommandé chez les patients ayant subi une revascularisation.** Après une revascularisation percutanée périphérique avec pose de stent, une bithérapie associant aspirine à faible dose et clopidogrel est recommandée pendant 1 mois. Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardiovasculaire élevé, le traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) est poursuivi au long cours<sup>3,8</sup>. Chez

<sup>7</sup> Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006;295:180–9.

<sup>8</sup> HAS. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Implant endovasculaire dit « stent », aortique, rénal, iliaque ou fémoral Mars 2016

les patients porteurs d'une endoprothèse pour cause non athéromateuse, aucune recommandation n'a été établie<sup>9,10</sup>.

En cas d'AOMI asymptomatique, il n'y a pas d'indication à la prescription d'un antiplaquettaire en 1<sup>ère</sup> intention<sup>5,9</sup>.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (spécialités à base d'aspirine et de clopidogrel). Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces et bien tolérés pour prévenir les événements athérothrombotiques chez les patients atteints d'AOMI symptomatique.**

---

<sup>9</sup> ANSM/HAS. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE - Bon usage des agents antiplaquetitaires. Juin 2012

<sup>10</sup> HAS. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Implant endovasculaire dit « stent », aortique, rénal, iliaque ou fémoral Mars 2016

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) sont les médicaments antithrombotiques utilisés dans la prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients atteints d'AOMI confirmée.

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>PLAVIX, comprimé pelliculé et ses génériques</b> (clopidogrel) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	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.	Renouvellement d'inscription 20/01/2016	<b>Important</b>	Sans objet	Oui
			Inscription 04/11/1998		<b>ASMR II</b> en termes d'amélioration de l'efficacité par rapport à l'aspirine, médicament de référence, dans la prévention secondaire des événements ischémiques liés à l'athérosclérose, la sécurité d'emploi étant du même ordre que celle de l'aspirine chez les patients tolérant cette dernière	
			Inscription Non disponible	-	-	

\*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités orales à base d'acide acétylsalicylique déjà disponibles sont également considérées comme des CCP, bien que ne disposant pas d'une indication spécifique dans la prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'une AOMI symptomatique, car recommandées dans cette indication<sup>3,4,9</sup>.

A noter que ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- TICLID (ticlopidine) et ses génériques, antiagrégant plaquettaire indiqué en « Prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de claudication intermittente authentifiée », du fait qu'il ne soit plus cité par les dernières recommandations de bonnes pratiques<sup>3,4,9</sup> ;
- les autres médicaments pouvant être utilisés en association à une thérapie antiplaquettaire pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'AOMI, tels que les statines et les antihypertenseurs (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).



## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) dans l'AOMI symptomatique sont les spécialités orales à base de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique déjà disponibles.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité KARDEGIC (acétylsalicylate de DL-lysine) dispose d'une AMM en Italie dans la prévention secondaire chez les patients athéromateux à risque cardiovasculaire. Elle ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis dans cette nouvelle indication.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Populations
Royaume-Uni	Non	-
Allemagne	Non	-
Pays-Bas	Non	-
Belgique	Non	-
Espagne	Non	-
Italie	Oui	Indication de l'AMM

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) dans la prévention secondaire des accidents thromboemboliques chez des patients avec une AOMI symptomatique repose essentiellement sur **2 études cliniques versus placebo** :

- L'étude CLIPS (2007) : étude académique, randomisée en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité de l'aspirine seule (100 mg/jour) versus placebo ( $\pm$  antioxydants dans chacun des groupes) sur la réduction du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire chez des patients avec une AOMI symptomatique ou asymptomatique (stade I ou II) ;
- Une méta-analyse de 2009 (mise à jour de celle de l'*Antithrombotic Trialists' Collaboration* (ATC) de 2002), dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de l'aspirine en monothérapie versus placebo en prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez des patients à haut risque cardiovasculaire ayant une AOMI.

La laboratoire a par ailleurs présenté les résultats de **3 études dont l'objectif principal était d'évaluer d'autres stratégies antiplaquettaires que l'aspirine**, mais dans lesquelles la monothérapie par aspirine avait été retenue comme traitement comparateur :

- L'étude CAPRIE : étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, ayant pour objectif d'évaluer le clopidogrel seul (PLAVIX) en comparaison à l'aspirine seule (325 mg/jour) en prévention secondaire, chez des patients avec un antécédent récent d'IDM ou d'AVC ou avec une AOMI symptomatique.
- Trois études ayant comparé la bithérapie clopidogrel + aspirine à la monothérapie par aspirine :

- L'étude CASPAR<sup>11</sup> (*Clopidogrel and Acetylsalicylic acid in bypass Surgery for Peripheral Arterial disease*) : étude prospective, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant la bithérapie clopidogrel + aspirine (75 à 100 mg/jour) à la monothérapie par aspirine (75 à 100 mg/jour) chez des patients ayant un pontage chirurgical vasculaire sous le genou pour la prise en charge de leur AOMI.
- L'étude CHARISMA<sup>12,13</sup> (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*) : étude prospective, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant comparé la bithérapie clopidogrel (75 mg/jour) + aspirine (75 à 162 mg/jour) à la monothérapie par aspirine (75 à 162 mg/jour) + placebo pour la prévention primaire et secondaire chez des patients présentant au moins une des conditions suivantes : facteurs de risque cardiovasculaire multiples, ischémie coronarienne, pathologie vasculaire cérébrale ou artérite périphérique symptomatique documentée. Les résultats dans la population de patients avec une AOMI symptomatique étant issus d'une analyse post-hoc, cette étude ne sera pas détaillée dans l'avis.
- et une revue Cochrane<sup>14</sup> : l'objectif de cette revue était d'évaluer les effets de l'ajout de clopidogrel à l'aspirine pour la prévention des événements cardiovasculaires dans une population plus large que celle des patients avec une AOMI (patients ayant une maladie coronarienne, une maladie cérébrovasculaire ischémique, une maladie artérielle périphérique ou chez les patients à haut risque de maladie athérombotique chez lesquels un stent coronaire n'a pas été mis en place), cette étude ne sera pas détaillée dans l'avis.

**A noter que les études présentées par le laboratoire sont issues de la littérature. Les rapports d'études n'ont donc pas été fournis et les données présentées ci-après sont issues des publications.**

## 07.1 Aspirine en monothérapie versus placebo

### 7.1.1 Etude CLIPS (2007)<sup>15</sup>

#### ► Méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée versus placebo, en double aveugle, d'une durée de 2 ans, qui avait pour objectif principal de comparer l'efficacité de l'aspirine à faible dose associée à une forte dose d'antioxydant en termes de réduction du risque de survenue d'un événement vasculaire chez des patients avec une AOMI symptomatique ou asymptomatique (stade I ou II de la classification de Leriche et Fontaine).

Il s'agit d'une étude académique (Université de Milan). Trente-sept centres d'angiologie situés en Europe ont participé au recrutement des patients.

Parmi les critères de non-inclusion figuraient notamment une AOMI au stade III ou IV selon la classification de Fontaine, une chirurgie vasculaire ou une angioplastie dans les 3 mois, antécédent d'événement cardiovasculaire majeur requérant un traitement antiplaquettaire, un traitement pouvant interférer sur l'hémostase (tels qu'un antiagrégant plaquettaire dont l'aspirine, un anticoagulant ou un vasodilatateur).

<sup>11</sup> Belch JJF, Dormandy J and the CASPAR Writing Committee. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg* 2010;52:825-33.

<sup>12</sup> Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17.

<sup>13</sup> Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al ; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 15;49(19):1982-8.

<sup>14</sup> Squizzato A, Bellesini M, Takeda A, Middeldorp S, Donadini MP. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD005158. DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub4.

<sup>15</sup> Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med*. 2007 Mar;261(3):276-84.

Les patients étaient randomisés dans l'un des 4 groupes de traitement définis pour recevoir pendant 2 ans :

- aspirine 100 mg/jour,
- antioxydants seuls (300 mg de vitamine E associée à 250 mg de Vitamine C plus 10 mg de beta carotène par jour),
- aspirine 100 mg/jour + antioxydants,
- ou un placebo.

Le critère de jugement principal était un critère composite associant l'incidence des événements vasculaires fatals et non fatals (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC et embolie pulmonaire) et des ischémies critiques des membres inférieurs. Le critère principal de tolérance était l'incidence des saignements (non définis).

Afin d'évaluer l'efficacité à la fois de l'aspirine et des antioxydants, les analyses ont été réalisées selon un schéma factoriel 2x2 permettant de réaliser les deux comparaisons suivantes :

- L'aspirine versus l'absence d'aspirine,
- Les antioxydants versus l'absence d'antioxydants.

Les analyses principales ont été effectuées sur la population ITT et portait sur le temps jusqu'à la survenue du 1<sup>er</sup> événement qualifiant du critère principal. Le modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé pour comparer le temps jusqu'à l'événement dans les groupes de traitement : aspirine versus absence d'aspirine stratifiée selon la co-administration d'antioxydants, et antioxydant versus absence d'antioxydant stratifiée selon la co-administration d'aspirine.

Le plan d'analyse statistique prévoyait de randomiser 2000 patients sur une moyenne de 2 ans afin de détecter une réduction du risque d'événements de 25%<sup>16</sup> avec une puissance de 80%. Un p associé au hazard ration (HR) <0,05 était considéré comme significatif.

Tous les événements étaient validés par un comité centralisé.

## ► Résultats

**L'étude a dû être interrompue prématurément après inclusion de 366 patients au lieu des 2000 prévus, en raison de l'utilisation croissante de l'aspirine en dehors de l'étude pour traiter des maladies concomitantes et des difficultés de recrutement.**

### Effectifs

Au total, 366 patients avec une AOMI de stade I ou II documentée par angiographie ou ultrason ont été randomisés dans l'étude :

- 185 patients dans un groupe recevant de l'aspirine :
  - o aspirine seule n=91,
  - o aspirine + antioxydants n=94 ;
- 181 patients dans un groupe sans aspirine :
  - o antioxydants seuls n=91,
  - o placebo n=90.

Le suivi moyen des patients dans l'étude a été de 20,7 ± 6,4 mois. Parmi les 366 patients inclus, 113 (31%) ont arrêté prématurément l'étude pour une autre raison que le survenue d'une événement cardiovasculaire.

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les différents groupes étaient globalement comparables en termes de caractéristiques de patients de la maladie. Il s'agissait en majorité d'hommes (> 73%), âgés en moyenne d'environ 66 ans. Une grande majorité des patients était symptomatique (77% avaient une claudication) et 76% étaient diabétiques.

---

<sup>16</sup> Sur la base de ce qui avait été observé dans de précédentes méta-analyses pour les antiagrégants plaquettaires.

### Critère de jugement principal

Au total, un événement vasculaire majeur ou une ischémie critique des membres inférieurs est survenu chez 6,5% (n=12/185) des patients sous aspirine versus 15,5% (n=28/181) sous placebo : HR=0,42 IC95% [0,21-0,83] (p=0,01), soit une réduction relative du risque de 58% et une réduction absolue de l'ordre de 9%.

La seconde analyse principale comparant les groupes recevant un antioxydant (n=185) à ceux n'en recevant pas (n=181) n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes sur le critère principal de jugement : 23 versus 17 événements, HR=1,27 IC95% [0,68-2,38], p=NS.

### Critères de jugement secondaires

S'agissant des événements cardiovasculaires majeurs (IDM, AVC ou décès de cause d'origine vasculaire), il a été observé une diminution relative du risque de 64% avec l'aspirine en comparaison au placebo : HR = 0,35 IC95% [0,15-0,82], p=0,016.

Les résultats détaillés pour l'ensemble des critères sont présentés dans le tableau 1 ci-après.

**Tableau 1. Etude CLIPS – Résultats sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires (population ITT)**

	Aspirine (n=185)	Placebo (n=181)	Différence d'incidence HR IC95%
<b>Critère principal</b>			
Critère composite associant événements vasculaires majeurs + ischémie critique des membres inférieurs, n	12 (7+5)	28 (20+8)	0,42 [0,21–0,83], p=0,01
<b>Critères de jugement secondaires</b>			
Événements vasculaires majeurs, n	7	20	0,35 [0,15–0,82]
AVC fatal et non fatal, n	2+2	6+1	0,54 [0,16–1,85]
IDM fatal et non fatal, n	0+2	9+2	0,18 [0,04–0,83]
Embolie pulmonaire fatale et non fatale, n	1+0	1+1	0,50 [0,05–5,54]
Décès d'origine cardiovasculaire, n	5	4	1,21 [0,32–4,52]
Décès d'origine non cardiovasculaire, n	2*	0	-
Saignements	4	0	-

\* Décès liés à un cancer

### Tolérance

Quatre saignements<sup>17</sup> ont été rapportés dans les groupes sous aspirine, dont 3 qualifiés de « légers » et 1 de « modéré » (méléna n=1, hémorragie rétinienne n=2, épistaxis n=1), aucun dans les groupes contrôles.

Un total de 6 événements indésirables gastro-intestinaux ayant conduit à l'arrêt du traitement a été rapporté, 3 dans chaque groupe (aspirine : 2 cas d'ulcère peptidique et 1 cas de gastrite ; placebo : nausée, diverticulite aiguë, gastrite).

### 7.1.2 Méta-analyse de comparaisons directes (Lièvre M. et Cucherat M., 2009)<sup>18</sup>

A l'initiative du Groupe de Travail Cardiovasculaire de l'Afssaps, la méta-analyse de l'ATC de 2002<sup>19</sup>, qui avait pour objectif d'évaluer l'intérêt des antiagrégants plaquettaires en prévention secondaire des événements cardiovasculaires, a été mise à jour en 2009 en ne retenant que les études réalisées avec l'aspirine seule chez les patients à haut risque cardiovasculaire ayant une pathologie ischémique artérielle confirmée.

Cette nouvelle méta-analyse de 2009 avait donc pour **objectif principal d'évaluer l'intérêt d'une monothérapie par aspirine en prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez**

<sup>17</sup> Les saignements pris en compte dans ce critère ne sont pas détaillés dans la publication.

<sup>18</sup> Lièvre M, Cucherat M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration) meta-analysis. Fund Clin Pharmacol 2010, 24:385-391.

<sup>19</sup> Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324:71–86.

**des patients à haut risque cardiovasculaire ayant une AOMI.** Cette méta-analyse a par ailleurs évalué son intérêt dans d'autres pathologies ischémiques artérielles.

### ► **Méthodologie**

Cette méta-analyse a inclus les études randomisées disponibles ayant comparé l'aspirine en monothérapie versus placebo dans lesquelles les événements cardiovasculaires avaient été évalués.

Au total 46 études ayant randomisé 87 654 patients à haut risque vasculaire avec une pathologie ischémique artérielle confirmée ont été retenues (dont deux nouvelles études publiées après la méta-analyse de 2002, incluant l'étude CLIPS).

Les études incluses ont été classées en 3 catégories selon la pathologie d'entrée dans l'étude :

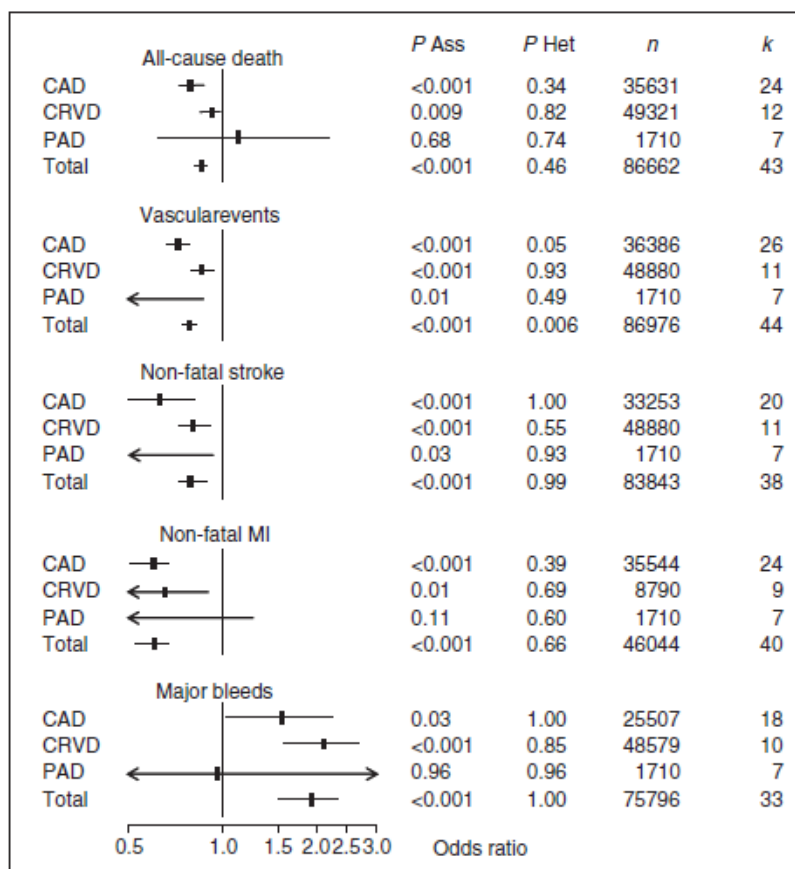
- maladie coronarienne : antécédents d'infarctus, phase aiguë de l'infarctus, angor instable, pontage aortocoronarien, angioplastie coronaire, angor stable ou maladie coronarienne ;
- maladie cérébrovasculaire : antécédents d'AVC ou d'AIT, AVC aigu ;
- AOMI : claudication intermittente, pontages et angioplasties des membres inférieurs.

Le critère principal de jugement était les événements vasculaires (critère combinant infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire). Les autres critères de jugement évalués étaient les infarctus du myocarde non mortels, les AVC non mortels, les décès toute cause et les saignements majeurs (tels que définis dans les études qui les rapportaient).

La méthode de Mantel Haenszel a été utilisée pour combiner les odds ratios (OR). Des analyses prédéfinies ont été réalisées par catégorie de pathologie. Pour chaque comparaison, le résultat a été présenté sous forme d'un OR et de son IC à 95 %. La signification statistique de la différence était donnée par le P-value.

### ► **Résultats**

L'ensemble des résultats sur la population globale et par catégorie de pathologie sont résumés dans la figure ci-après.



\* CAD (*coronary artery disease*) : coronaropathie, CRVD (*cerebrovascular disease*) : maladie cérébrovasculaire, PAD (*peripheral arterial disease*) : AOMI, MI : infarctus du myocarde, *P* Ass : *p* associé à la comparaison, *p* Het : *p* du test d'hétérogénéité, *k* : nombre d'études prises en compte.

**Figure 1. Résultats de la méta-analyse de l'aspirine seule comparée à un placebo dans la prévention cardiovasculaire secondaire**

### Résultats dans la sous-population avec une AOMI (objectif principal de l'étude)

Les analyses dans la population de patients avec une AOMI ont porté sur 7 études (dont l'étude CLIPS) ayant inclus un total de 1710 patients,

Les analyses ont mis en évidence qu'en comparaison au placebo l'aspirine réduisait le risque :

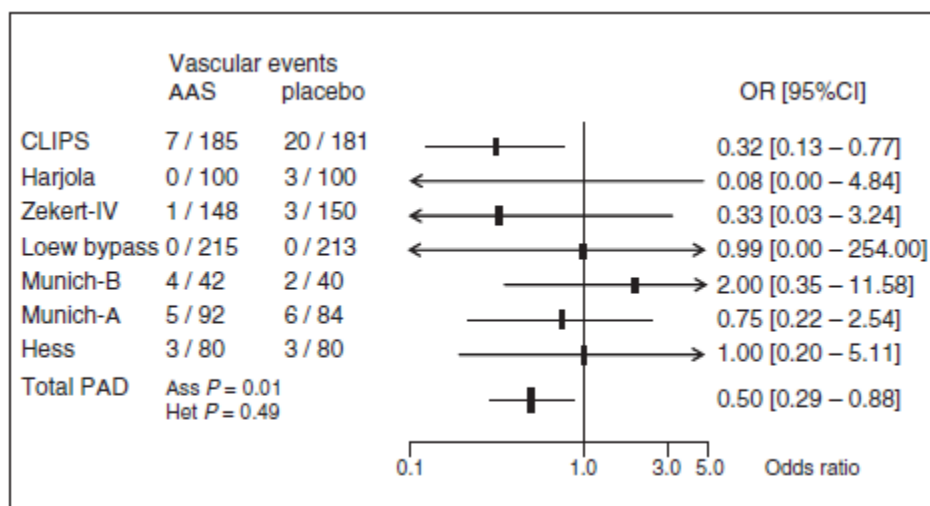
- d'événements vasculaires majeurs : OR=0,50, IC95% [0,29-0,88],  $p < 0,001$ , soit une réduction relative de 50% ;
- d'AVC non mortel : OR=0,26, IC95% [0,07-0,94],  $p = 0,03$ , soit une réduction relative de 74%.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur les autres critères de jugement : mortalité toutes causes, infarctus non mortel et saignements majeurs. A noter que le nombre de décès et de saignements majeurs rapportés dans les 7 études étaient faibles, avec respectivement 37 et 8 événements (4 dans chaque groupe) au total.

A noter qu'il n'a pas été mis en évidence d'hétérogénéité entre les études sur les différents critères.

Les résultats sur le critère événements vasculaires, détaillés par étude, sont présentés dans la figure ci-après.





\* P Ass : p associé à l'analyse, p Het : p du test d'hétérogénéité

**Figure 2. Résultats de la méta-analyse de l'aspirine seule comparée à un placebo dans la prévention secondaire des événements vasculaires chez des patients avec AOMI**

### Bénéfice clinique net

Le calcul du bénéfice clinique net n'a pas été effectué dans cette méta-analyse. Néanmoins, les auteurs de la publication mentionnent que dans le sous-groupe de patients avec AOMI :

- à partir de l'estimation ponctuelle, le nombre d'événements vasculaires évités pour 1000 patients traités par l'aspirine seule pendant la durée moyenne des études serait de 22,
- même en faisant l'hypothèse d'un risque de saignements majeurs 2 fois plus élevé avec l'aspirine en comparaison au placebo, comme cela a été observé dans la population globale, un traitement par aspirine seule entraînerait un surcroît de 5 saignements majeurs pour 1000 patients traités.

### **Résultats dans la population globale**

Dans la population globale toutes pathologies sous-jacentes confondues, les résultats étaient disponibles dans 44 études pour les événements vasculaires, dans 40 pour les infarctus non mortels, dans 38 pour les AVC non mortels, dans 43 pour la mortalité et dans 33 pour les saignements majeurs.

Il n'a pas été mis en évidence d'hétérogénéité significative entre les études pour la mortalité toutes causes ( $p=0,46$  ;  $I^2 = 1\%$  IC95% [0-36]) et les AVC non mortels ( $p=0,99$  ;  $I^2 = 0\%$  IC95% [0-0]). Une hétérogénéité statistiquement significative entre les études a été détectée pour les événements vasculaires ( $p=0,006$  ;  $I^2 = 39\%$  IC95% [11- 57]). Une hétérogénéité inter-maladies a été mise en évidence pour la mortalité toutes causes confondues ( $p=0,03$ ), les événements vasculaires ( $p<0,0001$ ) et les AVC non mortels ( $p=0,06$ ).

Dans la population globale, les analyses montrent que l'aspirine apporte un bénéfice par rapport au placebo en termes de :

- mortalité toutes causes : OR=0,86, IC95% [0,82-0,90],  $p<0,0001$ , soit une réduction relative de 14%.
- événements vasculaires : OR=0,79, IC95% [0,76-0,83],  $p<0,0001$ , soit une réduction relative de 21%,
- AVC non mortel : OR=0,78, IC95% [0,71-0,85],  $p<0,0001$ , soit une réduction relative de 22%,
- IDM non mortel : OR=0,60, IC95% [0,53-0,67],  $p<0,0001$ , soit une réduction relative de 40%.

Le risque de saignement majeur était par ailleurs augmenté avec l'aspirine, d'environ 87% par rapport au placebo : OR=1,87, IC95% [1,51-2,32],  $p<0,0001$ .

## 07.2 Etudes ayant évalué d'autres stratégies antiplaquettaires en comparaison à l'aspirine en monothérapie

### 7.2.1 Etude CAPRIE (1996)<sup>20</sup> : clopidogrel *versus* aspirine

#### ► Méthode

L'étude CAPRIE<sup>21</sup> (*Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events*) est une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double-aveugle, ayant pour objectif d'évaluer le clopidogrel seul (PLAVIX) en comparaison à l'aspirine seule en prévention secondaire chez des patients à haut risque vasculaire avec un antécédent récent d'IDM (de moins de 35 jours), d'AVC ( $\geq$  1 semaine et  $\leq$  6 mois) ou une AOMI symptomatique.

Les patients ont été randomisés depuis 384 centres de 16 pays, entre mars 1992 et février 1995.

Les patients inclus étaient randomisés pour recevoir du clopidogrel (75 mg/jour) ou de l'aspirine en monothérapie (325 mg/jour). La durée de traitement prévue était au minimum d'un an et jusqu'à 3 ans.

Le critère principal de jugement de l'efficacité était un critère composite associant différents événements vasculaires (IDM, AVC ischémique, et décès de cause vasculaire). Seul le 1<sup>er</sup> événement était pris en compte dans l'analyse principale. Celle-ci a été réalisée sur la population ITT (sans ajustement).

Les critères secondaires incluaient notamment la mortalité de cause vasculaire et la mortalité toutes causes.

#### ► Résultats

##### Effectifs et durée de suivi

Cette étude a randomisé un total de 19 185 patients avec un antécédent récent d'IDM ou d'AVC ou d'AOMI :

- 9 599 dans le groupe clopidogrel 75 mg/jour ;
- 9 566 dans le groupe aspirine 325 mg/jour.

La durée moyenne de suivi totale a été de 1,9 an. Au cours de l'étude 0,22% des patients (n=42) ont été perdus de vue. Au total 21,2% des patients (21,3% dans le groupe clopidogrel et 21,1% dans le groupe aspirine) ont arrêté prématurément le médicament de l'étude pour des raisons autres que la survenue d'un événement du critère principal. Les raisons de l'arrêt précoce ont été similaires dans les deux groupes, avec le plus souvent la survenue d'un événement indésirable (11,4%), le retrait du consentement (4,7%) ou la prise concomitante d'un médicament non autorisé (2,4%). La durée moyenne du suivi sous traitement était de 1,6 an pour chaque groupe de traitement.

##### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes en termes de caractéristiques démographiques et d'antécédents médicaux (hypertension : 52% ; anciens fumeurs : 49% ; hypercholestérolémie : 41% ; fumeurs : 29% ; diabète : 20%). L'âge moyen était de 62,5 ans, avec près des 2/3 des patients de sexe masculin.

##### Critère de jugement principal

Dans la population totale, une différence en faveur du clopidogrel en comparaison à l'aspirine a été mis en évidence sur le taux annuel d'événements vasculaires (critère principal), plus faible dans le

<sup>20</sup> CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.

<sup>21</sup> Etude de phase III ayant permis l'obtention de l'AMM de PLAVIX (clopidogrel) dans l'indication « prévention des événements liés à l'athérombose chez les patients 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 ».



groupe clopidogrel : 5,32% (939 événements) versus 5,83% (1021 événements), RR=0,91 IC95% [0,84-0,97], soit une réduction du risque relatif (RRR) de 8,7% IC95% [0,3-16,5%] et une réduction absolue du risque de 0,51%.

Les analyses exploratoires en sous-groupe selon la pathologie initiale suggèrent un bénéfice plus important du clopidogrel en comparaison à l'aspirine dans le sous-groupe de patients avec une AOMI, avec un taux d'événements du critère principal de 3,71% dans le groupe clopidogrel versus 4,86% dans le groupe aspirine, soit une RRR de 23,8% IC95% [8,9% ; 36,2%]. Dans le sous-groupe de patients avec un antécédent d'IDM, le taux d'événements a été respectivement de 5,03% versus 4,84%, soit une RRR en défaveur du clopidogrel de -3,7% IC95% [-22,1% ; 12,0%], et dans le sous-groupe de patients avec un antécédent d'AVC de respectivement 7,15% versus 7,71%, soit une RRR de 7,3% IC95% [-5,7% ; 18,7%].

### Critères de jugement secondaires

Les analyses secondaires n'ont pas mis en évidence de bénéfice du clopidogrel en comparaison à l'aspirine en termes de mortalité d'origine vasculaire (1,90% versus 2,06%, RRR=7,6% IC95% [-6,9% ; 20,1%]) ou de mortalité toutes causes (3,05% versus 3,11%, RRR=2,2% IC95% [-9,9% ; 12,9%]).

### Tolérance

Seules les données dans la population globale sont présentées dans la publication.

Le profil de tolérance est apparu similaire dans les deux groupes de traitements. L'incidence des différents événements indésirables est apparue globalement similaire dans les deux groupes, notamment pour les saignements (9,27% et 9,28%), en notant néanmoins que :

- L'incidence des saignements qualifiés de « sévères » a été de 1,38% (n=132) dans le groupe clopidogrel versus 1,55% (n=149) dans le groupe aspirine. Les analyses suggèrent une incidence moindre d'hémorragies gastro-intestinales sévères dans le groupe clopidogrel que dans le groupe aspirine (0,49% versus 0,71% ; p<0,05) ;
- L'incidence des rash qualifiés de « sévères » sont survenus plus fréquemment dans le groupe clopidogrel (0,26% versus 0,10% ; p<0,05).

## 7.2.2 Etude CASPAR (2010)<sup>11</sup> : bithérapie aspirine + clopidogrel *versus* aspirine seule

### ► Méthode

L'étude CASPAR (*Clopidogrel and Acetylsalicylic acid in bypass Surgery for Peripheral Arterial disease*) est une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée, ayant évalué l'intérêt d'une bithérapie antiplaquettaire clopidogrel + aspirine par rapport à l'aspirine seule chez des patients ayant subi un pontage chirurgical vasculaire sous le genou pour la prise en charge de leur AOMI.

Cette étude a randomisé 851 patients ayant une AOMI symptomatiques (stade II, III ou IV) pour recevoir 2 à 4 jours après la chirurgie et pour une durée comprise entre 6 et 24 mois :

- soit clopidogrel 75 mg/jour + aspirine 75 à 100 mg/jour (n=425),
- soit placebo + l'aspirine seule 75 à 100 mg/jour (n=426).

### ► Résultats

La population de l'étude était âgée en moyenne de 66 ans, en majorité de sexe masculin (76%). Les patients inclus présentaient uniquement une claudication pour près de 34% d'entre eux, une douleur au repos pour 26% et ulcère/gangrène pour près de 40%.

A noter que la majorité des patients avait reçu d'autres antithrombotiques entre la chirurgie et la randomisation : 73% de l'aspirine, 27,4% une héparine non fractionnée (HNF), 73,3% une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et 10% à la fois une HNF et une HBPM.

Après un suivi moyen de 12 mois, un total de 300 événements du critère principal<sup>22</sup> (critère composite incluant : occlusion du greffon, procédure de revascularisation chirurgicale ou endovasculaire sur la région de pontage, amputation au-dessus de la cheville ou décès) ont été rapportés sur la période de suivi : 151 dans le groupe placebo (+ aspirine) versus 149 dans le groupe clopidogrel (+ aspirine). L'analyse principale n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes : HR = 0,98, IC95% [0,78-1,23], p=NS.

Les résultats en sous-groupes suggèrent des résultats discordants selon le type de pontage :

- Pontage veineux : HR=1,25, IC95% [0,95-2,20],
- Pontage prothétique : HR=0,65, IC95% [0,45-0,95], en faveur de la bithérapie.

Les saignements totaux ont été plus fréquents avec la bithérapie antiplaquettaire qu'avec la monothérapie par aspirine (16,7% vs 7,1%, p<0,001) sans différence significative pour l'incidence des saignements sévères selon la classification de GUSTO (critère principal de jugement de la tolérance) entre les deux groupes (2,1% vs 1,2%). Les arrêts de traitement en raison des saignements ont été plus fréquents sous bithérapie (4,9% versus 0,7%).

## 07.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 07.4 Autres données de tolérance

### 7.4.1 Données issues du RCP

Le profil de tolérance de l'acide acétylsalicylique dans l'AOMI est similaire à celui observé dans les autres indications, notamment marqué notamment par les risques d'hémorragies, d'affections gastro-intestinales ou de réactions d'hypersensibilité pouvant être graves (cf. RCP pour la liste des effets indésirables).

A noter que depuis le dernier examen par la Commission en 2017<sup>1</sup>, outre les modifications de RCP en lien avec cette procédure de révision du schéma commun des aspirines, d'autres modifications ont été réalisées (rectificatifs du 02/10/2017) et ont notamment concernées les rubriques :

- 4.3 Contre-indications :
  - o chez les patients atteints de mastocytose, avec antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche, ou avec un risque hémorragique ;
  - o en cas d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance cardiaque sévère non contrôlée, ou d'insuffisance hépatique sévère.
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
  - o ajout d'une précaution d'emploi relative à la prise d'alcool et l'altération de la fertilité féminine réversible à l'arrêt du traitement ;
  - o ajout de précisions sur la surveillance médicale renforcée dans certaines situations (gastrite, insuffisance hépatique, métrorragies ou ménorragies, déficit en G6PD) et sur le risque d'hémorragies gastro-intestinales ou d'ulcères/perforations ;
  - o rappel de l'utilisation non recommandée chez les enfants et adolescents en raison du risque de syndromes de Reye.
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : ajout :
  - o de la majoration du risque hémorragique lié à l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments associés à un risque hémorragique ;
  - o d'associations déconseillées avec : lévothyroxine, vaccin contre la varicelle, ticlopidine, anagrélide, défibrotide ;

<sup>22</sup> Seul le 1<sup>er</sup> événement était pris en compte.

- d'association faisant l'objet de précautions d'emploi avec : acétazolamide, métamizole, topiques gastro-intestinaux, antiacide et adsorbants, alcool ;
- d'associations à prendre en compte avec : acide valproïque, ténofovir, nicorandil, AINS, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.
- 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
- 4.8 Effets indésirables :
  - ajout d'effets hématologiques, tels qu'hématome, hémorragie urogénitale, hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes, thrombopénie, pancytopenie, bicytopenie, anémie aplasique, insuffisance médullaire, agranulocytose, neutropénie, leucopénie, anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit en G6PD ;
  - ajout des effets indésirables bronchospasme, crise de goutte, sensation vertigineuse, syndrome de Kounis, vascularites dont le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein, œdème pulmonaire non cardiogénique, hématospermie, hépatite chronique, érythème pigmenté fixe, syndrome de Reye, œdèmes avec de fortes doses d'acide acétylsalicylique, insuffisance rénale ;
  - ajout d'effets gastro-intestinaux tels qu'œsophagite, ulcération œsophagienne, gastrite érosive, duodénite érosive, pancréatite aiguë.

### 7.4.2 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les spécialités KARDEGIC (acétylsalicylate de DL-lysine) ne font pas l'objet d'un PGR.

### 7.4.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PBRE disponible, couvrant la période du 26 septembre 2012 au 25 septembre 2017, pour les spécialités à base d'acétylsalicylate de DL-lysine. Aucune mesure de sécurité n'a été prise au cours de cette période.

Durant cette période, de multiples signaux de tolérance ont été détectés et/ou clôturés :

- 11 signaux ont été clôturés sans mise en place d'action de sécurité : « acide acétylsalicylique/ acétylsalicylate de lysine et inhibition acquise du facteur V induite par le médicament », « érythème noueux » (demande de l'ANSM), « interaction avec métamizole (dipyrone) entraînant un manque d'efficacité et une augmentation du risque de décès », « fibrillation atriale », « interaction avec le gingko », « acétylsalicylate de lysine et hypoglycémie », « dégénérescence maculaire liée à l'âge », « interaction de l'acétylsalicylate de lysine et IPP entraînant un manque d'efficacité », « réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques », « pemphigus / pemphigoïde bulleuse », « pustulose exanthématique aiguë généralisée ».
- 21 signaux ont été clôturés avec modification de l'information de référence :
  - 14 classés comme risques identifiés importants : « interaction avec la pentoxifylline », « interaction avec la lévothyroxine », « interaction entre AINS et ténofovir et risque d'insuffisance rénale », « interaction avec le vaccin contre la varicelle », « interaction avec l'alcool », « interaction avec l'acétazolamide », « syndrome de Kounis », « interaction avec l'acide valproïque », « pancréatite aiguë », « hémorragie d'évolution fatale », « insuffisance rénale », « pancytopenie y compris anémie aplasique », « thrombopénie », « agranulocytose / neutropénie / leucopénie ».
  - 1 classé comme risque potentiel non important : « interaction avec le diltiazem ».
  - 6 classés comme risques identifiés non importants : « hématospermie », « œdème », « hépatite chronique », « vascularite », « éruption médicamenteuse fixe », « anémie y compris anémie hémolytique ».
- 3 signaux sont toujours en cours d'évaluation : « acide acétylsalicylique/ acétylsalicylate de lysine et toxicité fœtale/malformation liée à une exposition pendant la grossesse » (demande de l'ANSM), « interaction de l'acétylsalicylate de lysine / acide acétylsalicylique avec les AINS ».

conduisant à un manque d'efficacité dans la prévention cardiovasculaire », « réactions cutanées bulleuses sévères et dermatite exfoliative ».

Les risques importants identifiés dans le PBRER pour l'acétylsalicylate de DL-lysine sont les suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Complications gastro-intestinales graves (incluant ulcérations et perforation) ;</li><li>- Hémorragies majeures (incluant gastro-intestinales et intracrâniennes) ;</li><li>- Réaction allergiques sévères incluant réactions anaphylactiques ;</li><li>- Syndrome de Reye chez les enfants ;</li><li>- Complications maternelles, néonatales et fœtales au cours du troisième trimestre de grossesse ;</li><li>- Complications d'un surdosage chronique ou aigu ;</li><li>- Insuffisance rénale ;</li><li>- Augmentation de la toxicité de médicaments et augmentation de l'activité pharmacologique de l'insuline et des sulphonylurées en association avec les salicylates.</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aucun</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique ;</li><li>- Utilisation pendant l'allaitement.</li></ul>

## 07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) en prévention des événements cardiovasculaires chez les patients avec une AOMI s'appuie essentiellement sur des données versus placebo issues d'une méta-analyse de 2009, incluant notamment l'étude randomisée CLIPS.

La méta-analyse a porté sur 7 études randomisées ayant comparé l'intérêt d'une monothérapie par acide acétylsalicylique au placebo chez un total de 1710 patients atteints d'AOMI.

Dans cette étude, un bénéfice de l'aspirine en comparaison au placebo a été suggéré sur le risque d'événements vasculaires majeurs (critère combinant infarctus du myocarde non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire), critère principal de jugement, avec une réduction relative du risque de 50% (OR=0,50, IC95% [0,29-0,88],  $p<0,001$ ), de même que sur le risque d'AVC non mortel, avec une réduction relative du risque de 74% (OR=0,26, IC95% [0,07-0,94],  $p=0,03$ ).

Il n'a pas été suggéré de différence entre les groupes sur les autres critères de jugement qui étaient la mortalité toutes causes, l'infarctus non mortel et les saignements majeurs, prenant en compte toutefois les limites méthodologiques de cette méta-analyse. Le nombre de décès et de saignements majeurs rapportés dans les 7 études étaient faibles, avec respectivement un total de 37 et 8 événements (4 dans chaque groupe).

A noter que cette méta-analyse avait pour objectif secondaire d'évaluer l'intérêt d'une monothérapie par aspirine *versus* placebo dans une population plus large de patients à haut risque vasculaire, celle des patients avec une pathologie ischémique artérielle confirmée qui incluait ceux avec une maladie coronarienne et ceux avec une maladie cérébrovasculaire en plus de ceux avec une AOMI. Dans cette population (46 études ayant randomisé 87 654 patients), il a été suggéré un bénéfice de l'aspirine par rapport au placebo ( $p<0,0001$ ) sur le risque d'événements vasculaires majeurs, d'infarctus du myocarde, d'AVC non mortels et de mortalité toutes causes, mais une augmentation du risque de saignements majeurs (OR = 1,87 ; IC95% [1,51-2,32]).

Cette méta-analyse a notamment inclus l'étude académique CLIPS de 2007, principale étude contrôlée randomisée ayant comparé l'efficacité de l'aspirine à faible dose (100 mg/jour) versus placebo, tous deux associés ou non à une forte dose d'antioxydants (vitamine E/Vitamine C/beta carotène), chez des patients avec une AOMI symptomatique ou non (stade I ou II de la classification de Leriche et Fontaine) sans antécédent d'événement cardiovasculaire majeur requérant un traitement antiplaquettaire.



Les patients ayant des antécédents d'événement cardiovasculaire majeur requérant un traitement antiplaquettaire, et plus globalement ceux déjà sous antiagrégant plaquettaire dont l'aspirine, ne pouvaient être inclus dans l'étude.

Au total, 366 patients avec une AOMI de stade I ou II ont été randomisés dans l'étude pour recevoir de l'aspirine ± antioxydants (n=185) ou un placebo ± antioxydants (n=181). Il s'agissait en majorité d'hommes, l'âge moyen était de 66 ans, une grande majorité des patients était symptomatique (77% avaient une claudication) et 76% étaient diabétiques.

Après un suivi moyen dans l'étude de 20,7 mois, un événement vasculaire majeur (IDM, AVC ou décès de cause d'origine vasculaire) ou une ischémie critique des membres inférieurs (critère principal composite) est survenu chez 6,5% des patients sous aspirine *versus* 15,5% de ceux sous placebo, soit une réduction relative du risque de 58% et une réduction absolue de l'ordre de 9% (HR=0,42 IC95% [0,21-0,83] ; p=0,01). La seconde analyse principale n'a pas mis en évidence de différence sur ce critère entre les groupes recevant un antioxydant et ceux qui n'en recevaient pas. La supériorité de l'aspirine a également été démontrée sur les événements cardiovasculaires majeurs seuls (IDM, AVC ou décès de cause d'origine vasculaire), avec une réduction relative du risque de 64% (HR = 0,35 IC95% [0,15-0,82], p=0,016).

Quatre saignements ont été rapportés dans les groupes sous aspirine (aucun qualifié de « majeur »), aucun dans les groupes contrôles. Au total 6 événements indésirables gastro-intestinaux ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés, 3 dans chaque groupe.

La laboratoire a par ailleurs présenté des études dont l'objectif principal était d'évaluer d'autres stratégies antiplaquettaires que l'aspirine, mais dans lesquelles la monothérapie par aspirine avait été retenue comme traitement comparateur, dont l'étude CAPRIE.

L'étude CAPRIE, étude de phase III randomisée, a comparé le clopidogrel (75 mg/jour) à l'aspirine (325 mg/jour) en prévention secondaire chez des patients à haut risque vasculaire avec un antécédent récent d'IDM (de moins de 35 jours), d'AVC ( $\geq 1$  semaine et  $\leq 6$  mois) ou une AOMI symptomatique. Au total, 19 185 patients âgés en moyenne de 62,5 ans ont été randomisés (1 :1) et ont été traités pendant une durée moyenne de 1,63 an. Dans la population totale, un bénéfice modeste du clopidogrel a été mis en évidence sur le risque d'événements vasculaires (critère principal), avec une réduction relative du risque de 8,7% IC95% [0,3-16,5%] (5,32% sous clopidogrel *versus* 5,83% sous aspirine). Des analyses exploratoires suggèrent un bénéfice plus particulier du clopidogrel chez les patients avec une AOMI, en comparaison aux patients avec un antécédent d'IDM ou un antécédent d'AVC. Il n'a pas été mise en évidence de bénéfice du clopidogrel sur la mortalité toutes causes ou d'origine vasculaire. Les données de tolérance dans la sous-population de patients avec AOMI n'ont pas été présentées, mais les données dans la population globale de l'étude ont montré une incidence des saignements « sévères » de 1,38% dans le groupe clopidogrel *versus* 1,55% dans le groupe aspirine, avec notamment une incidence moindre des hémorragies gastro-intestinales sévères sous clopidogrel (0,49% *versus* 0,71% ; p<0,05).

## ■ Discussion

- La démonstration d'un bénéfice d'une monothérapie par aspirine pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs repose essentiellement sur une méta-analyse de comparaisons directes *versus* placebo, de niveau de preuve non optimal notamment au regard des faibles effectifs inclus. Celle-ci ne permet par ailleurs pas de conclure à un bénéfice sur la mortalité, ni sur la progression de l'AOMI.
- Le principal risque lié à la prescription d'un antiagrégant plaquettaire est hémorragique. Dans la méta-analyse portant sur les études randomisées (dont CLIPS) ayant comparé l'aspirine en monothérapie *versus* placebo chez des patients avec une AOMI, le nombre d'hémorragies majeures est apparu globalement faible (4 événements dans chacun des groupes). Le bénéfice clinique net, critère composite associant habituellement les événements majeurs cardiovasculaires et hémorragiques, n'a pas été estimé. Les auteurs de la méta-analyse mentionnent néanmoins que le nombre d'événements vasculaires évités pour 1000 patients traités par aspirine pendant la durée moyenne des études serait de 22, et que, même en faisant l'hypothèse d'un risque de saignements majeurs 2 fois plus élevé avec l'aspirine en comparaison au placebo (comme observé dans la population avec d'autres pathologies ischémiques artérielles que l'AOMI), un traitement par aspirine entraînerait un surcroît de 5 saignements majeurs pour 1000 patients traités.

- Dans l'étude CAPRIE destinée à évaluer le clopidogrel chez des patients à haut risque vasculaire avec un antécédent récent d'IDM, d'AVC ou une AOMI symptomatique, il a été observé une supériorité modeste du clopidogrel en comparaison à l'aspirine sur le risque d'événements vasculaires. Bien que les analyses en sous-groupe puissent suggérer une bénéfice plus important du clopidogrel dans la population des patients avec AOMI, seul compte le résultat global de l'étude, cette étude partant de l'hypothèse que le bénéfice du clopidogrel, s'il existait, était le même quelle que soit la localisation de l'athérosclérose (notion de maladie artérielle).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de KARDEGIC (acétylsalicylate de DL-lysine) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, KARDEGIC (acétylsalicylate de DL-lysine) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints d'AOMI dépend du stade de la maladie. Que le patient soit asymptomatique ou symptomatique<sup>2,23</sup>, elle repose sur :

- le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, diabète),
- la mise en place de mesures hygiéno-diététiques,
- l'activité physique (marche) régulière,
- le traitement de prévention des complications cardio- et cérébro-vasculaires comprenant une statine (même en l'absence d'anomalies du bilan lipidique) et en cas d'hypertension associée, un inhibiteur de l'enzyme de conversion / antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (suivant l'existence et la sévérité de l'hypertension).

D'après les différentes recommandations nationales<sup>8</sup> et internationales<sup>3,4</sup>, un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours par aspirine (75 à 325 mg/jour) ou clopidogrel (75 mg/jour), doit être ajouté chez les patients symptomatiques (grade IA). Ce traitement est également recommandé chez les patients ayant subi une revascularisation. Après une revascularisation percutanée périphérique avec pose de stent, une bithérapie associant aspirine à faible dose et clopidogrel est recommandée pendant 1 mois. Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardiovasculaire élevé, le traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) est poursuivi au long cours<sup>3,8</sup>. Chez les patients porteurs d'une endoprothèse pour cause non athéromateuse, aucune recommandation n'a été établie<sup>24,25</sup>.

En cas d'AOMI asymptomatique, il n'y a pas d'indication à la prescription d'un antiplaquettaire en 1<sup>ère</sup> intention<sup>5,9</sup>.

### **Place de KARDEGIC (acétylsalicylate de DL-lysine) dans la stratégie thérapeutique :**

Les spécialités KARDEGIC (acide acétylsalicylique) peuvent être utilisées en 1<sup>ère</sup> intention chez les patients atteints d'AOMI confirmée symptomatique ou ayant subi une revascularisation. En cas d'AOMI asymptomatique, il n'y a pas d'indication à la prescription systématique de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) en 1<sup>ère</sup> intention.

<sup>23</sup> HAS. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Implant endovasculaire dit « stent », aortique, rénal, iliaque ou fémoral Mars 2016

<sup>24</sup> ANSM/HAS. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE - Bon usage des agents antiplaquettaires. Juin 2012

<sup>25</sup> HAS. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Implant endovasculaire dit « stent », aortique, rénal, iliaque ou fémoral Mars 2016

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

► L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une maladie grave, susceptible d'entraîner une dégradation de la qualité de vie par des conséquences fonctionnelles (handicap, amputation, perte d'autonomie), et d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications cardiovasculaires. De même que les antécédents coronariens et vasculaires cérébraux, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est un marqueur de haut risque d'événements cardiovasculaires.

► Les spécialités KARDEGIC (acide acétylsalicylique) sont des médicaments à visée préventive.

► Compte tenu de la qualité non optimale de la démonstration de son efficacité versus placebo, et des incertitudes sur la tolérance hémorragique, le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans la prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients atteints d'une AOMI confirmée.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 de l'avis).

► Les spécialités KARDEGIC (acide acétylsalicylique) peuvent être utilisées en 1<sup>ère</sup> intention chez les patients atteints d'AOMI confirmée symptomatique ou ayant subi une revascularisation. En cas d'AOMI asymptomatique, il n'y a pas d'indication à la prescription systématique de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) en 1<sup>ère</sup> intention.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence importante,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu de :
  - l'absence d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins et/ou de vie,

KARDEGIC (acide acétylsalicylique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KARDEGIC (acide acétylsalicylique), poudre pour solution buvable en sachets-dose, est modéré dans la prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire atteints d'une AOMI confirmée.**

**La Commission donne un avis favorable 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 la prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients atteints à haut risque vasculaire d'une AOMI confirmée et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une méta-analyse de la supériorité de l'acide acétylsalicylique par rapport au placebo en termes de réduction du risque d'événements vasculaires majeurs, critère combinant IDM non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire (OR=0,50, IC95% [0,29-0,88]), considéré comme cliniquement pertinent,

mais :

- des faiblesses méthodologiques de cette méta-analyse au regard notamment des faibles effectifs des études incluses,
- des incertitudes sur la tolérance hémorragique dans cette indication, peu documentée,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en comparaison aux alternatives disponibles, notamment par rapport au clopidogrel,

la Commission de la Transparence considère que KARDEGIC (acide acétylsalicylique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'AOMI confirmée.

## 09.3 Population cible

La population cible de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) dans cette nouvelle indication correspond aux patients atteints d'une AOMI confirmée.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de l'AOMI en France n'a été retrouvée. On estimait en 2018 que près d'un million de français présentait cette maladie<sup>7</sup>.

Les patients atteints d'une maladie athéromateuse sont souvent polyvasculaires. On estime qu'environ 60% des patients avec AOMI auraient une autre atteinte artérielle (39% une atteinte coronaire, 10% une atteinte cérébrovasculaire et 13% les deux autres atteintes)<sup>6,7</sup>, qui relève également d'un traitement par antiplaquettaire.

Ainsi, la population cible de KARDEGIC (acide acétylsalicylique) représentée par les patients atteints d'une AOMI confirmée peut être estimée au maximum à 1 million de patients, en notant qu'environ 60% de ces patients auraient une atteinte coronaire et/ou cérébrovasculaire concomitante, pathologies qui relèvent également d'un traitement antiplaquettaire et dans lesquelles KARDEGIC (acide acétylsalicylique) est déjà remboursé<sup>1</sup>.

# 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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



Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 14 décembre 2018 Date d'examen et d'adoption : 24 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachets-dose</u> 30 sachet(s)-dose(s) papier aluminium polyéthylène de 153,45 mg (CIP : 34009 347 441 9 8) <u>KARDEGIC 160 mg, poudre pour solution buvable en sachets-dose</u> 30 sachet(s) papier aluminium polyéthylène de 327,4 mg (CIP : 34009 332 473 7 9) <u>KARDEGIC 300 mg, poudre pour solution buvable en sachets-dose</u> 30 sachet(s) papier aluminium polyéthylène (CIP : 34009 332 265 5 8)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Dates initiales (procédures nationales) : - KARDEGIC 75 mg : 25 juin 1998 - KARDEGIC 160 mg : 21 février 1990 - KARDEGIC 300 mg : 25 septembre 1989  <u>Rectificatifs d'AMM du 2 octobre 2017 :</u> - modifications des rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 4.8 ; - <b>modifications du libellé d'indication élargissant les indications à :</b> o <b>la prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients avec AOMI confirmée, au travers du nouveau libellé « prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée » ;</b> o la « prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale.
Code ATC	B01AC06

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire