

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****clopidogrel et acide acétylsalicylique
DUOPLAVIN 75 mg/75 mg,
comprimé pelliculé
Réévaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 15 février 2023**

- Antithrombotique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement en prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (pour plus de précisions cf. AMM).

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**Recommandations françaises¹**

En prévention secondaire, l'inhibition plaquettaire est recommandée :

- Durant l'année suivant un infarctus du myocarde : bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + [clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10 mg) ou ticagrelor (180 mg/j)]. L'association au prasugrel ou au ticagrelor 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.

Il est à noter que les recommandations françaises n'ont pas été modifiées depuis la réévaluation de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) en 2015.

¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) - Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de Bonne Pratique. Bon usage des agents antiplaquettaires. Recommandations. Juin 2012

Recommandations internationales

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sont les suivantes :

→ **Recommandations en prévention secondaire après un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-)² :**

L'aspirine au long cours est recommandée (grade I-A) ;

Un inhibiteur des récepteurs P2Y12 en association à l'aspirine est recommandé pour une durée de 12 mois sauf contre-indication telle qu'un risque élevé de saignements (grade I-A) ; il est à noter que le clopidogrel n'est plus le produit de référence ;

Une durée de traitement plus courte de 3 à 6 mois par un inhibiteur de P2Y12 après la pose d'un stent actif pourra être envisagée pour les patients à haut risque hémorragique (grade IIb-A) ;

L'administration d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 en association à l'aspirine au-delà d'un an peut être envisagée après évaluation attentive des risques ischémiques et hémorragiques du patient (grade IIb-A).

En traitement d'entretien, un « switch » (ou désescalade) de prasugrel ou de ticagrelor vers clopidogrel est possible dans l'objectif de réduire le risque hémorragique (nouvelle recommandation grade IIb-A).

→ **Recommandations en prévention secondaire après un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)³ :**

Une bithérapie d'anti-agrégants plaquettaires associant aspirine et ticagrelor ou prasugrel (ou le clopidogrel si ces 2 molécules ne sont pas disponibles ou contre-indiquées) pour une durée de 12 mois après une intervention coronaire percutanée ; sauf contre-indications ou risque hémorragique élevé (grade IA-C) ;

Une bithérapie anti-agrégante plaquettaire associant aspirine au clopidogrel est utilisée en cas de traitement fibrinolytique (grade IA) ;

En traitement d'entretien, un « switch » (ou désescalade) de prasugrel ou de ticagrelor vers clopidogrel est possible dans l'objectif de réduire le risque hémorragique (nouvelle recommandation grade IIb-A).

Chez les patients à haut risque d'hémorragie sévère, l'arrêt de l'inhibiteur des récepteurs P2Y12 après 6 mois devrait être envisagé (grade IIa-B) ;

Une double anti-agrégation plaquettaire d'une durée de 12 mois chez les patients n'ayant pas eu d'ICP devrait être considérée à moins qu'il y ait une contre-indication telle qu'un risque hémorragique excessif (grade IIa-C) ;

Chez les patients à haut risque ischémique et ayant bien toléré la bithérapie initiale sans complication hémorragique, la poursuite au-delà de 12 mois peut être envisagée selon un grade IIb-B.

Il est à noter que cette association est utilisée dans d'autres pathologies qui ne correspondent pas à l'indication de l'AMM ; cependant des recommandations sont à l'appui de cet usage qui peut être considéré :

→ **Dans les syndromes coronariens chroniques (SSC) après angioplastie - stenting (ne correspond pas à l'indication de l'AMM)**

² P Collet et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021 ; 42 : 1289-1367

³ B Ibanez et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018 ; 39 : 119-177

Selon les recommandations européennes de 2020⁴, une double anti-agrégation plaquettaire (DAPT) associant aspirine 75 mg et clopidogrel 75 mg reste recommandée (grade I-A) pour une durée de 6 mois. Elle peut être réduite à 3 mois chez les patients à haut risque hémorragique, voire 1 mois chez les patients à très haut risque hémorragique. La place de prasugrel et ticagrelor reste mal définie dans cette indication.

→ **Prévention secondaire après un accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT) non-emboliques^{5,6} (ne correspond pas à l'indication de l'AMM)**

D'après les recommandations de bonne pratique de la HAS mises à jour en février 2015, le traitement antithrombotique recommandé après un infarctus cérébral (I-C) 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. La Commission considère que PLAVIX (clopidogrel) reste une option thérapeutique de première intention dans cette indication.

Selon les recommandations américaines de 2021⁷, une association aspirine-clopidogrel ou aspirine-ticagrelor n'est plus recommandée sur une longue durée mais reste recommandée sur une courte durée (3 mois maximum) uniquement dans des populations très spécifiques (AVC mineur, accident ischémique transitoire à haut risque ou sténose symptomatique sévère).

Place de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) dans la stratégie thérapeutique :

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

Au vu des résultats de l'étude post inscription mise en place à la demande de la Commission, et au regard des indications de l'AMM, un mésusage persiste. Cependant, des recommandations récentes soutiennent un usage dans des indications hors AMM, en particulier dans les syndromes coronariens chroniques après angioplastie - stenting.

La Commission rappelle que, quelle que soit la pathologie, la durée d'une DAPT (en association fixe ou libre) ne doit pas excéder 12 mois.

Recommandations particulières

Au vu des résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission, et compte tenu de la place confirmée d'une DAPT dans la stratégie thérapeutique des syndromes coronariens aigus, et

⁴ J Knuuti et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020 ; 41 : 407-477

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ DO Kleindorfer et al. 2021 AHA/ASA Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke 2021;52:e364–e467

les usages hors AMM documentés par des recommandations européennes, notamment le syndrome coronarien chronique après une intervention coronarienne percutanée (IPC), la Commission rappelle l'importance de la durée de traitement qui reste à ce jour non encadrée par le RCP. Toute prescription au long cours d'une DAPT doit faire l'objet d'une réévaluation régulière de son intérêt (efficacité, qualité de vie, recherche des effets indésirables et interactions médicamenteuses). La Commission encourage donc à la promotion d'actions de bon usage larges auprès des professionnels de santé et des patients.

La Commission propose qu'une fiche de bon usage de ce médicament soit élaborée et que son impact puisse être renforcé par un travail collaboratif avec les professionnels de santé et les patients. L'objectif est de faire évoluer les pratiques, notamment :

- pour rappeler que les patients doivent être préalablement traités par l'association libre tel que mentionné dans l'AMM ;
- pour lutter contre le mésusage à nouveau constaté de ce médicament dans des indications hors AMM et non soutenues par des recommandations de haut niveau de preuve, telle que la prévention secondaire d'un AVC/AIT hors populations très spécifiques ;
- pour rappeler la nécessité de respecter les durées d'utilisation recommandées (maximum 12 mois) de ce médicament selon la pathologie du patient (cf. tableau 4 de l'avis) ;
- pour réduire leur utilisation au long cours quand elle est médicalement injustifiée, notamment chez les personnes à haut risque hémorragique.

Les données d'utilisation en France indiquent que l'association fixe aspirine et clopidogrel ferait l'objet d'une utilisation importante en ville.

L'étude réalisée sur la base de l'EGB en 2015 a confirmé les observations de 2010 : l'usage de l'association aspirine et clopidogrel ne respecte pas toujours les indications de l'AMM, notamment en cas de syndromes coronariens chroniques après angioplastie.

La Commission attire l'attention des autorités en charge de l'AMM (ANSM) et du laboratoire titulaire de l'AMM sur le fait que les durées recommandées de traitement de l'AMM actuelle ne sont pas assez précises. **L'utilisation d'une DAPT en association fixe ou libre ne doit pas excéder un an au vu du risque hémorragique.**

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission de la transparence
Indication(s) concernée(s)	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>« DUOPLAVIN est indiqué en prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DUOPLAVIN est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un :</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent - infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique. »
SMR	Maintien du SMR important
ASMR	Sans objet.
ISP	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>DUOPLAVIN est la seule association fixe disponible contenant de l'aspirine et du clopidogrel qui peut être proposée aux patients adultes déjà traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) pris séparément, tel que mentionné dans le RCP.</p> <p>Au vu des résultats de l'étude post inscription mise en place à la demande de la Commission, et au regard des indications de l'AMM, un mésusage persiste. Cependant, des recommandations récentes soutiennent un usage dans des indications hors AMM, en particulier dans les syndromes coronariens chroniques après angioplastie - stenting.</p> <p>La Commission rappelle que, quelle que soit la pathologie, la durée d'une DAPT (en association fixe ou libre) ne doit pas excéder 12 mois.</p>

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indications	8
3. Posologie	8
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	12
5.1 Médicaments	12
5.2 Autres technologies de santé	13
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	14
7. Rappel des précédentes évaluations	14
8. Analyse des données disponibles	15
8.1 Efficacité	16
8.2 Qualité de vie	17
8.3 Tolérance	18
8.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT	20
8.5 Données d'utilisation	25
8.6 Résumé & discussion	26
8.7 Programme d'études	28
9. Place dans la stratégie thérapeutique	28
10. Conclusions de la Commission	32
10.1 Service Médical Rendu	32
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	33
11. Autres Recommandations de la Commission	33
12. Informations administratives et réglementaires	34
13. Annexes	35

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Février 2023

1. Contexte

Cet avis porte sur les résultats finaux de l'étude post-inscription (EPI) de la spécialité DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) indiquée en prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS), à partir de la base de données de l'Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et qui couvre la période de prescription 2015-2017.

DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un :

- syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ;
- infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

Dans l'avis de réévaluation de la Commission de la transparence (CT) du 7 octobre 2015⁸, fondé sur les résultats d'une première étude post-inscription à la demande du Comité économique des produits de santé (CEPS) et ayant montré une utilisation hors AMM du produit, la CT a considéré que le SMR restait important dans l'indication de l'AMM et que la spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément. **Elle avait également formulé la demande de nouvelles données complémentaires avec la mise en place d'une étude de suivi du bon usage de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique), en pouvant utiliser les bases de données disponibles.**

Aussi, en raison notamment du mésusage constaté dans l'étude post-inscription, des actions ont été mises en place par l'ANSM :

- une lettre aux professionnels de santé (médecins généralistes, cardiologues et pharmaciens d'officine) a été diffusée en 2015 afin de les informer de cas de mésusage de la spécialité DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) et de rappeler les principales informations de l'AMM relatives à ses indications et à sa posologie⁹.
- un suivi national de pharmacovigilance concernant le profil de sécurité a été mis en place en juillet 2016 ; cette étude a été clôturée en novembre 2017 en concluant que la quantification du mésusage est difficile, et qu'une étude pharmaco-épidémiologique sur l'utilisation des anti-agrégants plaquettaires permettrait de répondre de manière adéquate à la question du mésusage, notamment à partir de la base de données du SNIIRAM.

Par ailleurs, selon les informations transmises par l'ANSM, une actualisation de l'indication de l'AMM est en cours de validation afin d'élargir l'usage lors d'un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) :

- **chez les patients subissant « une ICP¹⁰ (y compris les patients subissant une pose de stent) » ou ;**
- **chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement fibrinolytique (en plus de thrombolytique).**

⁸ HAS. Avis 7 octobre 2015 DUOPLAVIN 75 mg/75 mg, comprimé pelliculé. Avis de la Commission de la transparence du 7 octobre 2015. Disponible sur : DUOPLAVIN_PIC_REEV_EPI_Avis2_modifié15122015_CT14400 (has-sante.fr)

⁹ Lettre destinée aux professionnels de santé publiée en 2015 : [DUOPLAVIN \(75mg clopidogrel / 75 mg acide acétylsalicylique\) : rappel des principales informations de l'AMM relatives à ses indications et à sa posologie - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(integra.fr\)](#)

¹⁰ Intervention Coronarienne Percutanée

2. Indications

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

- **syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST** (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent
- **infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST** chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique ».

3. Posologie

« Chez l'adulte et chez le sujet âgé

DuoPlavin 75 mg/75 mg comprimés pelliculés

DuoPlavin doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/75 mg.

DuoPlavin 75 mg/100 mg comprimés pelliculés

DuoPlavin doit être administré en une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg/100 mg.

L'association fixe DuoPlavin est utilisée après un traitement initial par clopidogrel et AAS administrés séparément, et remplace la prise individuelle de clopidogrel et d'AAS.

- Chez les patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : **la durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie**. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.
- Chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement doit être initié le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivi pendant au moins 4 semaines. **Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte** (voir rubrique 5.1 du RCP). En cas d'interruption de DuoPlavin, les patients peuvent bénéficier de la poursuite d'un antiagrégant plaquettaire.

[...] »

4. Besoin médical^{11,12,13,14,15,16,17,18,}

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est l'obstruction d'une ou de plusieurs artères coronaires. On distingue sur la base de l'électrocardiogramme trois formes de SCA en fonction de la présence d'une élévation du segment ST qui représentent trois degrés d'urgence et de prise en charge :

- L'angor instable ;
- L'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (IDM ST-);
- L'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+).

En 2017, 81 300 personnes ont été prises en charge pour traiter un syndrome coronarien aigu¹⁹. Entre 2012 et 2017, le taux de croissance annuel moyen des effectifs des personnes prises en charge pour SCA a été de 0,18%. L'évolution brute de la prévalence entre 2012 et 2017 est nulle. En France, l'infarctus aigu du myocarde correspond à la 13ème ALD (Affection Longue Durée) et est la plus fréquente, avec 218 360 personnes inscrites au 31 décembre 2017²⁰ et une prévalence de 353 pour 100 000. Le taux de mortalité en phase aiguë est compris entre 1 et 10 % selon le type et l'âge des malades. Les données du registre FAST-MI 2015²¹ montrent que la mortalité en cas de SCA ST+ a diminué depuis 2010, grâce notamment à un délai plus court de prise en charge et une augmentation des reperfusions. Cependant, la mortalité toutes cause des personnes prises en charge pour syndrome coronarien aigu toutes formes confondues, reste importante (environ 10% en 2017). Grâce aux progrès thérapeutiques, à la vitesse d'intervention du Samu (à condition de l'appeler rapidement) et à la disponibilité accrue d'unités de cardiologie interventionnelle opérationnelles 7j/7 et 24h/24, le taux de mortalité à 30 jours a cependant chuté de 10,2% en 1995 à 2,1% en 2015²².

➔ **Les SCA sans sus-décalage du segment ST⁻²³ (SCA ST-)** comprenant l'angor instable et l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (IDM ST-).

Les dommages causés au muscle cardiaque sont limités. Dans la majorité des cas, l'occlusion du vaisseau est partielle, le sang continue à circuler et la nécrose n'est pas détectée par les techniques

¹¹ Ibanez et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, Eur Heart J 2018;39: 19–177

¹² Neumann et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. Eur Heart J 2019; 40: 87–165

¹³ Valgimigli M, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2018;14;39(3):213-260. doi: 10.1093

¹⁴ Recommandations professionnelles. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus 23 novembre 2006 Paris. Avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la HAS

¹⁵ HAS. Les syndromes coronariens aigus (SCA). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/sca_synthese_biblio.pdf 6

¹⁶ Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Disponible en ligne : http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_132/site/html/5.html#5

¹⁷ Levine, G.N., et al ACCF/AHA/SCAI Practice Guideline. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. 2011;124:e574–e651

¹⁸ LJ Visseren et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021 ; 42 : 3227-3337

¹⁹ Assurance maladie. Fiche pathologie Mise à jour le 09/07/2019 Cnam/DSES/DEPP. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Syndrome_coronaire_aigu_fiche_2017.pdf

²⁰ Personnes en ALD en 2017. Données disponibles du site ameli.fr <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>

²¹ Le registre FAST-MI est une succession d'enquêtes sur l'infarctus pendant une période d'un mois, et répétées tous les 5 ans depuis 1995.

²² INSERM. Infarctus du myocarde. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infarctus-myocarde> 14 HAS. Rapport d'évaluation technologique. Endoprothèses (stents) coronaires. Mai 2018.

²³ P Collet et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021 ; 42 : 1289-1367

d'imagerie cardiaque. L'infarctus ST- se distingue par la mise en évidence d'une élévation de la troponinémie. Son diagnostic précoce permet d'éviter l'évolution vers le SCA avec sus-décalage du segment ST et le décès. Les séquelles myocardiques sont de taille très limitée et l'électrocardiogramme réalisé à distance n'identifie pas d'onde Q dans la majorité des cas. La présentation clinique initiale de l'angor instable et celle de l'IDM ST- sont similaires et leur prise en charge est commune. Le diagnostic d'un SCA ST- est avant tout clinique. La suspicion clinique justifie un transfert médicalisé en unité de soins intensifs coronaires (USIC) et un monitoring de l'ECG. Le moment optimal de la reperfusion myocardique est déterminé à l'aide de scores de risque (scores TIMI ou GRACE par exemple).

Si l'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive, le traitement médicamenteux associe notamment la prescription d'un anticoagulant (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, fondaparinux, bivalirudine), d'antiagrégants plaquettaires composés d'aspirine + prasugrel ou ticagrélor ou clopidogrel (DAPT) et d'un bêta-bloquant. Cette association est possible dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou conservatrice) et le niveau de risque estimé. Il est à noter que le clopidogrel n'est plus le produit de référence, recommandé en 1ère intention en phase aiguë²³ ; les nouveaux antiagrégants plaquettaires (prasugrel ou ticagrélor) étant privilégiés.

→ **Le SCA avec sus-décalage du segment ST²⁴ (SCA ST+)** correspond à l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+), la forme la plus grave du syndrome coronarien aigu.

Il entraîne une nécrose ischémique d'une région myocardique avec une occlusion complète d'une artère coronaire et un risque de dommage irréversible sur le muscle cardiaque. Le syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST est objectivé par l'ECG qui fait apparaître un sus-décalage persistant du segment ST. Il nécessite une désobstruction coronaire précoce (dans les 1ères heures) qui contribue à améliorer le pronostic des patients. Deux techniques disponibles de désobstruction sont envisageables : l'angioplastie ou la fibrinolyse.

D'après les recommandations européennes de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) 2017²⁵, en cas de SCA ST+ pour lequel une ICP primaire est prévue, les patients doivent recevoir :

- Le plus rapidement possible dès la confirmation du diagnostic, une DAPT composée d'aspirine et d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 par voie orale (prasugrel, ticagrelor ou clopidogrel). Ce traitement sera maintenu pendant 12 mois sauf en cas de contre-indication. **Selon les recommandations européennes, quelle que soit la DAPT utilisée en traitement d'entretien, sa durée ne doit pas excéder 12 mois (niveau I, A) sauf situations particulières (patients à haut risque ischémique sans surrisque hémorragique : niveau IIa, A).** La durée de DAPT peut être réduite chez les patients à haut risque hémorragique.
Le cangrelor, antagonistes du récepteur P2Y12 administré par voie intraveineuse, peut être considéré chez des patients naïfs d'inhibiteurs P2Y12 par voie orale et chez qui la forme orale n'est pas possible.
- Un traitement anticoagulant associé au traitement antiplaquettaire (une héparine non fractionnée en 1ère intention, de la bivalirudine ou de l'énoxaparine, en alternative).

Le besoin médical est partiellement couvert par les traitements disponibles à savoir les associations libres aux mêmes dosages de l'aspirine et du clopidogrel. Cependant, il existe un besoin médical à disposer de bithérapies fixes ayant démontré une efficacité dans la prévention

²⁴ DO Kleindorfer et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke 2021;52:e364–e467

²⁵ Ibanez et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, Eur Heart J 2018;39: 19–177

des événements liés à l'athérombose, notamment par une amélioration démontrée de l'observance des patients au traitement, chez des patients contrôlés par l'association libre des constituants pris simultanément à la même posologie (traitement de substitution).

		percutanée (ICP) ou un pontage aortocoronaire (PAC).				
EFIENT 10 mg, cp (prasugrel) <i>Lilly</i> Et les génériques	Oui	EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.	29/07/2009 et 15/04/2015	Important	L'association EFIENT (prasugrel) 10 mg + aspirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à l'association clopidogrel + aspirine pour le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu devant être traités par intervention coronaire percutanée.	Oui

5.2 Autres technologies de santé

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

Conclusion

La spécialité DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) est la seule association fixe associant aspirine et clopidogrel.

Les comparateurs cliniquement pertinents de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) sont l'aspirine associée à d'autres antiagrégants plaquettaires cités ci-dessous, en prises séparées.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ 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 Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	DuoPlavin, 75 mg/100 mg, B/28	Oui
Espagne	DuoPlavin, 75 mg/100 mg, B/28	Oui
Irlande	DuoPlavin, 75 mg/75 mg, B/28	Oui
Italie	DuoPlavin, 75 mg/100 mg, B/28	Oui

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	Avis du 21 juillet 2010 : Demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et d'agrément à l'usage des collectivités
Indication	DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un : <ul style="list-style-type: none"> – syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent – infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.
SMR	Important
ASMR	V par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet

Date de l'avis	Avis du 7 octobre 2015 : Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'amélioration du service médical rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale
Indication	DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un :

	<ul style="list-style-type: none"> – syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent – infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.
SMR	Important
ASMR	Les spécialités DuoPlavin 75 mg/75 mg et 75 mg/100 mg, associations fixes de clopidogrel 75 mg et d'acide acétylsalicylique 75 ou 100 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants pris séparément.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités DuoPlavin sont des médicaments de 2ème intention indiqués chez les patients adultes déjà traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) aux mêmes doses.
Études demandées	La Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi du bon usage de DuoPlavin. Ce suivi peut se faire en utilisant les bases de données actuellement disponibles.

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de la spécialité DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) a principalement reposé sur des études de bioéquivalence. Lors de la première réévaluation, en 2015, le laboratoire avait déposé une étude réalisée en Corée dont l'objectif était d'évaluer l'incidence de la résistance à l'aspirine et au clopidogrel de l'association fixe clopidogrel + aspirine après implantation de stent actif (Cho 2014²⁶), et l'étude post-inscription mise en place réalisée à la demande du CEPS.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la demande de réévaluation sont :

- **Une étude de Sibbing et al.²⁷ (TROPICAL-ACS)**, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer une stratégie de désescalade de la double anti-agrégation plaquettaire (DAPT), par prasugrel versus clopidogrel, guidée par la mesure de la réactivité plaquettaire, 2 semaines après un infarctus du myocarde. Cette étude **n'évalue pas l'association fixe clopidogrel et aspirine, ainsi ses résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.**
- **Une étude de Cuisset et al.²⁸ (TOPIC)**, de supériorité, monocentrique, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de comparer la stratégie de traitement par anti-agrégant plaquettaire prasugrel ou ticagrelor en association avec l'aspirine versus un traitement par clopidogrel plus aspirine en association fixe ; Il est à noter que cette étude ne respecte pas l'indication de l'AMM qui précise que les spécialités DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) sont indiqués

²⁶ Cho et al. Efficacy and safety of anti-platelet-combination therapy after drug-eluting stent implantation²⁶. Korean J Intern Med 2014;29:210-6

²⁷ Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multi-centre trial. Lancet Lond Engl. 14 oct 2017;390(10104):1747-57.

²⁸ Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. Eur Heart J. 1 nov 2017;38(41):3070-8.

en prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez l'adulte **déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique en prises séparés ; du fait de ses faiblesses méthodologiques (monocentrique, en ouvert) et l'objectif de stratégie de l'étude les résultats sont décrits à titre informatif.**

- **Une étude de cohorte à long terme de Goodman et al.**²⁹ décrivant les caractéristiques et la prise en charge actuelle des patients après un infarctus du myocarde, à haut risque athérombotiques, dans différentes régions géographiques, qui sera présentée dans la partie Données d'utilisation ;
- l'étude post-inscription demandée par la Commission basée sur les données EGB ;
- et l'actualisation des données de tolérance.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

8.1.1.1 Avis d'inscription du 21/07/2010

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

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

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

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

8.1.1.2 Avis de réévaluation du 15/12/2015

Étude Cho et al. 2014³⁰

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

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

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

²⁹ Goodman SG, Nicolau JC, Requena G, Maguire A, Blankenberg S, Chen JY, et al. Longer-term oral antiplatelet use in stable post-myocardial infarction patients: Insights from the long Term risk, clinical management and healthcare Resource utilization of stable coronary artery disease (TIGRIS) observational study. *Int J Cardiol.* 1 juin 2017;236:54-60.

³⁰ Cho et al. Efficacy and safety of anti-platelet-combination therapy after drug-eluting stent implantation³⁰. *Korean J Intern Med* 2014;29:210-6.

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

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies

8.1.2.1 Étude de Cuisset et al.²⁸ (TOPIC)

Méthode

Cette étude de supériorité, monocentrique, randomisée, en ouvert, a pour objectif de comparer la stratégie de maintien du prasugrel ou ticagrelor en association avec l'aspirine versus la stratégie de désescalade vers le clopidogrel après 1 mois de traitement, chez des patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu nécessitant une intervention coronarienne percutanée, pour une durée totale de 12 mois.

Les patients éligibles pour l'étude devaient avoir été admis pour une intervention coronarienne percutanée (ICP) pour SCA et avoir reçu un traitement par aspirine et anti-P2Y12 à la sortie de l'hospitalisation, sans survenue d'évènements indésirables au cours du premier mois.

Après avoir été traité pendant 1 mois par de l'aspirine et une dose de prasugrel ou ticagrelor, les patients ont été randomisés en 1:1 soit un groupe contrôle sous prasugrel ou ticagrelor + aspirine, soit un groupe désescalade avec clopidogrel + aspirine en association fixe) durant 11 mois supplémentaire.

Le critère principal était un critère composite associant les décès cardiovasculaires, les revascularisations en urgence, les AVC et les saignements ≥ 2 sur l'échelle BARC (Bleeding Academic Research Consensus) au cours de l'année suivant l'angioplastie.

Résultats

Au total, 646 patients ont été inclus (n=323 dans groupe traitement inchangé et n=323 dans le groupe désescalade). À l'issue du suivi de 12 mois, les patients ayant complété le suivi étaient de 316 et 318 respectivement dans le groupe désescalade et le groupe contrôle. À l'inclusion, l'âge moyen était de 59,6 ans, dont 80% des hommes et parmi lesquels 257 (43%) patients présentaient un SCA ST+, et 389 (60%) patients présentaient un angor instable ou SCA ST-.

Après un an, le critère principal d'évaluation composite était survenu chez 43 (13,4%) des patients du groupe désescalade, contre 85 (26,3%) patients dans le groupe contrôle avec un HR : 0,48 [IC95% : 0,34-0,68], $p < 0,01$.

Le taux d'hémorragies > BARC 2 était de 4% et 14,9% respectivement dans le groupe désescalade et le groupe contrôle.

8.2 Qualité de vie

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

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission

Dans l'étude Cho et al. 2014, 5/114 (3,5%) patients ont présenté des effets indésirables : varice hémorragique, dyspnée, œdème des mains, douleur articulaire (genou).

8.3.1.2 Nouvelles données

Cf. rubrique 8.4.

8.3.2 Données issues des PSUR

Les PBRE pour l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique incluent les données pour le clopidogrel seul. Il n'y a pas de PBRE spécifique à l'association fixe clopidogrel/acide acétylsalicylique.

Depuis le dernier dossier soumis à la Commission de la transparence en avril 2015, le laboratoire a fourni :

- PBRE couvrant la période 18/11/2013-17/11/2016, soumis le 17/02/2017 dans le cadre de l'évaluation unique PSUSA/00000820/201611 ; l'estimation de l'exposition des patients au traitement clopidogrel+acide acétylsalicylique à l'international est de 34,4 jours-patients et 2 millions à l'association fixe.
- PBRE couvrant la période 18/11/2016-17/11/2019, soumis le 14/02//2020 dans le cadre de l'évaluation unique PSUSA/00000820/201911 ; l'estimation de l'exposition des patients au traitement clopidogrel+acide acétylsalicylique à l'international est de 515,4 jours-patients.

Le prochain PBRE est prévu pour février 2023.

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

Au cours de ces périodes, les signaux suivants ont été identifiés :

- Risque important identifié : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG)
- Risques identifiés non importants : syndrome de Kounis, interaction médicamenteuse entre le clopidogrel et la pentoxyfilline, avec augmentation du risque de saignement, interaction médicamenteuse entre le clopidogrel +/- acide acétylsalicylique et les substrats du CYP2C8 paclitaxel et répaglinide, gynécomastie, syndrome hypoglycémique auto-immun, agueusie.

À la fin de la période couverte par ces PBRE (17 novembre 2019) les risques importants identifiés et potentiels pour l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique étaient les suivants :

- Risques importants identifiés : Saignements majeurs, Purpura thrombotique thrombocytopénique, Réaction croisée entre les thiénopyridines, Hémophilie A acquise, Réactions cutanées sévères (incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse Epidermique Toxique et Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée).
- Risques importants potentiels : Réduction de l'activité pharmacologique du clopidogrel en présence d'inhibiteurs du CYP2C19 : interaction avec les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (oméprazole) et conséquences cliniques potentielles ; Diminution de la réponse anti-plaquettaire du clopidogrel chez les patients ayant une réduction de fonction du CYP2C19 génétique et conséquences cliniques potentielles.

- Informations manquantes : notamment en cas d'un usage hors AMM dans prévention primaire des évènements cardio-vasculaires athéro-thrombotiques.

Conformément à la demande faite par le PRAC dans le rapport d'évaluation du PBREER portant sur la période du 18/11/2013 au 17/11/2016, une évaluation a été faite dans le PBREER couvrant la période du 18/11/2016 au 17/11/2019 des cas d'utilisation hors AMM du clopidogrel et de l'association clopidogrel/acide acétylsalicylique rapportés.

Selon les conclusions issues du PBREER publié en 2020, une recherche de tous les cas rapportés comme « utilisation hors AMM » a été effectuée dans la base internationale de pharmacovigilance sur une période allant du 18 novembre 2016 au 21 août 2019 :

- Au total, 1608 cas d'utilisation hors AMM ont été identifiés, dont 426 concernant l'association fixe clopidogrel/acide acétylsalicylique.
- Pour la majorité d'entre eux (1513 cas), aucun effet indésirable n'était rapporté.
- L'accident ischémique transitoire était l'indication la plus fréquemment rapportée (36%, 504/1386) lorsque l'indication était disponible.
- Parmi les cas avec effets indésirables (88 cas (6,3%)), les hémorragies étaient les effets indésirables les plus fréquents (44,3% des cas avec effet indésirable), en particulier les saignements digestifs.

Les conclusions du PBREER précisent qu'aucun signal de tolérance particulier par rapport au profil de tolérance connu du clopidogrel +/- acide acétylsalicylique, y compris d'un usage hors AMM tel que la prévention primaire des évènements cardio-vasculaires athérothrombotiques.

8.3.3 Données issues du RCP

« La tolérance du clopidogrel a été étudiée chez plus de 42 000 patients ayant participé aux études cliniques dont plus de 30 000 ont été traités par clopidogrel et AAS, et plus de 9 000 traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables notables au plan clinique qui ont été enregistrés au cours de 4 grandes études, l'étude CAPRIE (étude comparant le clopidogrel seul à l'AAS) et les études CURE, CLARITY et COMMIT (études comparant le clopidogrel associé avec l'AAS à l'AAS seul) sont présentés ci-après.

Dans CAPRIE, la tolérance du clopidogrel 75 mg/jour s'est révélée comparable à celle de l'AAS 325 mg/jour, indépendamment de l'âge, du sexe et de la race. En plus de l'expérience au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été spontanément rapportés.

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

Dans CAPRIE, chez les malades traités par clopidogrel ou par AAS, la fréquence globale des saignements a été de 9,3%. La fréquence des épisodes sévères était similaire pour le clopidogrel et pour l'AAS.

Dans CURE, il n'a pas été constaté d'augmentation des saignements majeurs avec l'association clopidogrel + AAS dans les 7 jours suivant un pontage coronarien chez les malades qui avaient arrêté leur traitement plus de 5 jours avant la chirurgie. Chez les malades qui sont restés sous traitement au cours de ces 5 jours, cette fréquence a été de 9,6% pour l'association clopidogrel + AAS et de 6,3% pour l'AAS.

Dans CLARITY, une augmentation globale des saignements a été constatée dans le groupe clopidogrel + AAS vs le groupe AAS seul. La fréquence des saignements majeurs était similaire entre les

2 groupes. Ceci était homogène dans les sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques initiales des patients et le type de traitement fibrinolytique ou d'héparine.

Dans COMMIT, le taux global des hémorragies majeures non cérébrales et des hémorragies cérébrales était faible et similaire dans les 2 groupes.

Dans TARDIS, les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique récent et recevant un traitement antiplaquettaire intensif à base de trois médicaments (AAS + clopidogrel + dipyridamole) présentaient plus d'hémorragies et des hémorragies plus graves par rapport au clopidogrel seul ou à l'AAS et au dipyridamole combinés (OR commun ajusté 2,54, IC 95 % 2,05-3,16, $p < 0,0001$) ».

8.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT

8.4.1 Rappel du dernier avis de 2015 (Étude EPI)

Données de prescription en vie réelle (cf. Annexe)

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

Les résultats de cette étude montrent que :

- la posologie recommandée (un comprimé de 75/75 mg/jour) n'a pas été respectée pour 45/522 patients (8,6%),
- l'indication de l'AMM n'a pas été respectée chez 263/534 patients (49,3%) ; dans ces cas le traitement était prescrit dans une autre indication que celle de l'AMM : AOMI³¹ (12,9% des cas), ischémie silencieuse (11,4% des cas), angor stable (9,7%), AVC ischémique (7,3%).
- 280/529 patients (52,9%) n'avaient pas été préalablement traités, tel que recommandé, par l'association libre de clopidogrel et d'AAS à la même dose.

Au total, en combinant les trois critères, **le bon usage de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) a été respecté pour 18,3% des patients**. Un mésusage a également été identifié en ce qui concerne les traitements concomitants, avec notamment des prescriptions conjointes avec de l'AAS seul, du clopidogrel seul ou les deux observées chez 42/522 patients (8% des patients). Le devenir des patients ayant ces co-prescriptions n'est pas connu ».

8.4.2 Données relatives à l'étude post-inscription demandée par la Commission en 2015

Il s'agit d'une analyse rétrospective réalisée à partir des données de remboursement de soins fournies par l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) chez les patients pour lesquels une première délivrance de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) a été identifiée au cours des années 2015 à 2017.

8.4.2.1 Méthode

Objectif principal

Estimer la proportion de patients traités par DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) conformément à son AMM et respectant donc les 3 critères simultanément :

³¹ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

- Patients traités dans l'indication médicale conforme en cardiologie :
 - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ;
 - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique ;
- Patients déjà traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique ;
- Posologie de DUOPLAVIN en conformité avec le RCP (75mg/75mg, 1 comprimé/j) et absence d'antiagrégants plaquettaires co-prescrits avec la spécialité DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique).

Objectifs secondaires

1. Décrire les caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients traités par DUOPLAVIN ;
2. Estimer la proportion de patients respectant chaque critère de bon usage pris séparément :
 - Patients traités dans l'indication médicale conforme en cardiologie ;
 - Patients déjà traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique ;
 - Posologie de DUOPLAVIN en conformité avec le RCP (75mg/75mg, 1 comprimé/j) et absence de co-prescription d'anti-agrégants plaquettaires ;
3. Rapporter l'évolution du bon usage de DUOPLAVIN entre 2015, 2016 et 2017 ;
4. Réaliser une analyse exploratoire des profils patients et des facteurs déterminant le bon usage de DUOPLAVIN ;
5. Décrire les co-prescriptions d'Antiagrégants Plaquettaires avec DUOPLAVIN ;
6. Décrire les spécialités médicales des prescripteurs à l'origine de l'initiation de DUOPLAVIN ;
7. Critères d'évaluation des analyses complémentaires : Antécédents cardiovasculaires personnels, atteintes poly artérielles, taux de récives ischémiques et facteurs de risque associés ; Traitements pris à visée cardiovasculaire ; Nombre de médicaments délivrés au long cours.

Taille de l'échantillon

D'après l'EPI analysée par la Commission en 2015, l'estimation de la proportion de patients traités par DUOPLAVIN conformément à l'AMM est de 18,3 %. Environ 100 000 patients sont traités chaque année avec DUOPLAVIN. L'échantillon étant de 1/97ème, environ 1 000 sujets par an devraient être disponibles dans cet échantillon chaque année. Après extraction de la base de données, les analyses portent sur 1 951 sujets avec un intervalle de confiance à 95%.

Analyse statistique

Les statistiques descriptives, calculées pour l'ensemble de l'échantillon de patients et par sous-groupes de patients sélectionnés, sont les suivantes :

- Pour les variables quantitatives : effectifs (réponses disponibles et données manquantes), moyenne, écart-type, minimum, maximum, médiane et quartiles ;
- Pour les variables qualitatives et ordinales : effectif (réponses disponibles et données manquantes) et pourcentage de chaque modalité.

Les analyses comparatives sont fonction des résultats des analyses descriptives :

- Pour les variables qualitatives : le test du Chi² de Pearson est utilisé à moins que l'effectif théorique estimé dans une cellule soit inférieur à cinq, auquel cas, la correction de continuité de Yates ou le test exact de Fisher sont appliqués.
- Pour les variables quantitatives : le test t ou une analyse de la variance sont effectués. Sinon, les analyses post hoc sont effectuées à l'aide du test de Student-Neuman-Keuls. Lorsque les données ne sont pas distribuées normalement, des tests non paramétriques sont utilisés.

Les facteurs associés au bon usage de DUOPLAVIN ont été explorés en réalisant des analyses de régression logistique sur chacun des critères de bon usage, pris comme variable dépendante :

- Patients traités conformément à l'indication médicale initiale en cardiologie ;
- Patients préalablement traités par clopidogrel 75 mg et aspirine pris séparément avant l'initiation de DUOPLAVIN ;
- Posologie de DUOPLAVIN en conformité avec le RCP (75mg/75mg 1 comprimé/j) et absence d'antiagrégants plaquettaire pris en plus de DUOPLAVIN.

Les variables indépendantes prises en compte dans ces régressions sont : Age du patient, Sexe du patient, Année de la première délivrance (2015, 2016 et 2017) ; La spécialité du médecin à l'origine de la première délivrance.

Une comparaison du critère principal (proportion de patients traités par DUOPLAVIN conformément à son AMM) a été réalisée selon l'année de la première délivrance de DUOPLAVIN : l'évolution de la proportion de patients respectant les critères de bon usage entre les sujets qui ont eu une initiation de DUOPLAVIN en 2015, 2016 et 2017 a été testée en utilisant le test de Chi² de tendance.

8.4.2.2 Résultats

Critère de jugement principal

Un total de 1 951 patients ayant initié un traitement par DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) entre 2015 et 2017 a été inclus. **Le pourcentage des patients ayant respecté l'ensemble des critères combinés** entre eux suivants : critère relatif à l'indication et relais par rapport à l'association libre et respect de la posologie et l'absence de co-prescription avec un antiagrégant plaquettaire, soit **8,7% des patients**.

Tableau 1 : Résultats sur le critère de jugement principal (N=1 951 patients)

Critère de jugement = respect des 3 critères suivants :	
1/ Syndrome coronaire aigu dans les 5 ans précédant la première délivrance ET	588 (30,1%)
2/ Préalablement traités par clopidogrel et Aspirine ET	483 (24,8%)
3/ Avec 1 comprimé ((75mg/75mg) par jour (+/- 0.5) ET sans autre délivrance d'un antiagrégant plaquettaire le même jour pendant la durée du traitement DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique)	1930 (98,9%) ET 1817 (93,1%)
NON	1 781 (91,3%)
OUI	(8,7%)

Il est à noter que 134 sujets (6,9%) traités par DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) ont eu un autre AAP délivré en plus du DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) dont acide acétylsalicylique (aspirine) < 300 mg/j : pour 102 des 134 sujets (76,1%) et un autre antiagrégant pour 32 sujets (23,9%).

Critères de jugement secondaires

→ Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients traités par DUOPLAVIN

Plus de 2/3 des patients (71,0%) étaient des hommes, soit un sexe ratio hommes / femmes de 2,4. L'âge moyen à la première délivrance était de 69,6 ± 12,2 ans (minimum de 16,0 ans et un maximum de 98,0 ans). Au total, 61,1% bénéficiaient d'une affection longue durée (ALD). Sur la période de 2015 à 2017, 116 sujets (5,6%) sont décédés.

Parmi les facteurs de risque, 91,5% des patients étaient hypertendus et 31,2% des patients étaient diabétiques. Plus de la moitié des patients (59,1%) présentaient une dyslipidémie traitée, avec au moins 3 délivrances de traitements hypocholestérolémiants l'année précédant l'initiation de DUOPLAVIN. Le statut tabagique n'est pas recueilli dans les données de l'EGB.

Parmi les antécédents cardiovasculaires ischémiques :

- 7,6% des sujets étaient pris en charge en ALD pour maladie coronarienne chronique ;
- 33,9% des patients ont eu un SCA entre 2005 et l'initiation de DUOPLAVIN ;
- 53,5% des patients ont eu au moins 1 hospitalisation avec une angioplastie coronarienne (avec ou sans pose de stent) entre 2005 et l'initiation du DUOPLAVIN ;
- 3,7% des patients ont eu au moins 1 hospitalisation pour revascularisation par pontages aorto-coronaires (PAC) entre 2005 et l'initiation de DUOPLAVIN.

Concernant les lésions ischémiques des membres inférieurs :

- 4,6% des patients ont eu au moins une hospitalisation avec une revascularisation chirurgicale des membres inférieurs entre 2005 et l'initiation du DuoPlavin et 10,4% des patients ont eu au moins 1 hospitalisation avec une revascularisation avec pose de stent au niveau des membres inférieurs entre 2005 et l'initiation du DUOPLAVIN ;
- 0,9% ont eu au moins 1 hospitalisation avec une amputation des membres inférieurs entre 2005 et l'initiation du DUOPLAVIN.
- La prévalence de l'AOMI était de 12% des patients.

Par ailleurs, 7,5% des sujets ont eu un AVC entre 2005 et l'initiation de DUOPLAVIN.

Au total, 91,9% des patients traités par DUOPLAVIN ont été hospitalisés au moins une fois avec déclaration d'une maladie cardiovasculaire en diagnostic principal ou associé.

→ Proportion de patients respectant chaque critère de bon usage pris séparément (cf. tableau 1)

→ Évolution du bon usage de DUOPLAVIN entre 2015, 2016 et 2017

Entre 2015 et 2017, l'évolution de la proportion de patients respectant les critères de bon usage étaient de 9,2% puis 8,7% et enfin 8,3% respectivement en 2015, 2016 et 2017.

→ Facteurs associés au bon usage de DUOPLAVIN

Des analyses multivariées ont été réalisées pour étudier les facteurs associés au bon usage (variable dépendante) en fonction des critères étudiés :

- Respect de l'indication médicale en cardiologie (antécédent de SCA)
- Respect du relais par rapport à l'association libre (clopidogrel 75 mg et aspirine)
- Respect de la posologie
- Décrire les co-prescriptions d'Antiagrégants Plaquettaire avec DUOPLAVIN

Les résultats principaux suggèrent que :

- Les médecins hospitaliers utilisent plus souvent DUOPLAVIN dans le cadre de son indication comparativement aux médecins généralistes et aux médecins ayant un exercice libéral de spécialité cardiovasculaire.
- La date de la première délivrance et la spécialité du médecin prescripteur étaient associées au respect du relais par rapport à l'association libre clopidogrel 75 mg et aspirine, en particulier comparativement à 2015, les délivrances réalisées en 2016 étaient plus fréquemment associées à une prescription de DUOPLAVIN réalisée en relais par une association libre ;
- Une première prescription par un médecin hospitalier, un médecin cardiologue ou un médecin d'une autre spécialité exerçant en secteur libéral (par rapport à un médecin généraliste) est corrélée avec une prescription de DUOPLAVIN sans relais par rapport à une association libre.
- La posologie sans facteur corrélé était respectée.
- Les co-délivrances avec d'autres anti-agrégants plaquettaires suivant l'initiation de DUOPLAVIN concernaient moins de 7% des patients : 134 patients (6,9%) avaient eu au moins 1 délivrance de DUOPLAVIN et d'un AAP le même jour de l'année suivant l'initiation de DUOPLAVIN :
 - 102 (5,2%) de l'aspirine ;
 - 32 (1,6%) du clopidogrel ;
 - 3 (0,2%) du prasugrel et
 - 4 (0,2%) du ticagrelor le même jour de l'année.

Il est à noter que la posologie totale d'aspirine était de 165 mg par jour et variait entre 150 (minimum) et 235 mg par jour (maximum). Pour rappel, selon le RCP de la spécialité ASPIRINE 100 mg, la posologie recommandée est de 100 mg à 300 mg par jour.

→ Décrire les spécialités médicales des prescripteurs à l'origine de l'initiation de DUOPLAVIN

La base de données ne permet pas de connaître la spécialité du médecin prescripteur en secteur hospitalier. Les prescripteurs ayant initié le traitement par DUOPLAVIN étaient principalement des médecins hospitaliers (38,4%) et des médecins spécialisés dans les pathologies cardio-vasculaires ou chirurgie vasculaire (32,4%). Les médecins généralistes représentaient 24,8% des premiers prescripteurs. Les médecins hospitaliers étant essentiellement des spécialistes.

Analyses complémentaires à titre indicatif

- Description des autres antécédents et comorbidités cardiovasculaires selon les recommandations des sociétés savantes européennes en 2018 en faveur d'une bithérapie (hors AMM de DUOPLAVIN)

Tableau 2 : Antécédents et actes selon les recommandations des sociétés savantes européennes l'ESC (European Society of Cardiology) et l'EACTS en 2018 (European Association for Cardio-Thoracic Surgery).

Patients ayant initié DUOPLAVIN entre 2015 et 2017 (N=1 951 patients)	
Sujets ayant eu l'un des événements suivants :	
- Coronarien ischémique (syndrome coronaire aigu, angioplasties coronariennes avec ou sans pose de stent, revascularisations coronariennes chirurgicales) ou	NON : 595 (30,5%)
- Angioplasties carotidiennes avec ou sans pose de stent ou	OUI : 1 356 (69,5%)
- Angioplasties des membres inférieurs avec ou sans pose de stent	
Sujets ayant eu l'un des événements ci-dessus ± un antécédent d'AVC	NON : 527 (27,0%)
	OUI : 1 424 (73,0%)

Parmi les 527 autres patients (27%), 12% (63 patients) étaient pris en charge au titre d'une affection de longue durée pour une maladie coronarienne chronique ou une AOMI ou avaient été hospitalisés pour revascularisation chirurgicale des membres inférieurs entre 2005 et l'initiation de DUOPLAVIN.

8.5 Données d'utilisation

8.5.1 Étude observationnelle TIGRIS³²

L'objectif de cette étude, observationnelle, multicentrique, était de décrire, entre 2013 et 2017, les caractéristiques et la prise en charge actuelle, incluant la prise en charge antithrombotique, des patients après un infarctus du myocarde (IDM) présentant une **maladie coronarienne stable** (MCS), à haut risque athérombotique dans différentes régions géographiques.

Au total, 9 225 patients ont été inclus (Asie, Europe, Amérique du nord). Les patients étaient âgés de 67 ans en médiane, avec un antécédent d'IDM datant de 1 à 3 ans précédant l'inclusion et au moins un facteur de risque additionnel. Plus de la moitié de la population présentaient deux facteurs de risque cardiovasculaire ou plus.

Un IDM avec sus-décalage du segment ST (ST+) était rapporté chez 52,1% des patients, et un IDM sans sus-décalage du segment ST (ST-) chez 41,8% des patients de l'étude. La prise en charge au moment de l'IDM incluait une intervention coronarienne percutanée (80,0%), une chirurgie de pontage coronarien (7,4%) ou un traitement médical seul (12,6%).

Tableau 3 : Traitement antithrombotique, anticoagulant et antiagrégant plaquettaire à l'inclusion dans l'étude, par région géographique - Étude TIGRIS (N=9225)

Total (N=9 225)	
Ensemble des traitements antithrombotiques	8949 (97,0)
Antiagrégants plaquettaires	8693 (94,2)
Monothérapie	
• Aspirine	5681 (61,6)
• Clopidogrel	499 (5,4)
• Prasugrel	29 (0,3)
• Ticagrelor	Critère exclusion
• Autres ^a	7 (0,1)
Bithérapie (DAPT)	
ASA + clopidogrel	2222 (24,1)
ASA + prasugrel	221 (2,4)
ASA + autre	26 (0,3)
Anticoagulants oraux ^b	589 (6,4)
Anticoagulant injectable ^c	8 (0,1)

a Autres: cilostazol, sarpogrelate, dipyridamole ± ASA, trifusal, et carbasalate calcium. b Anticoagulants oraux : warfarin, acenocumarol, phenprocoumone; dabigatran, rivaroxaban, apixaban. c Anticoagulant injectable : heparine, certoparine, enoxaparine, dalteparine, or tinzaparine

³² Goodman SG, Nicolau JC, Requena G, et al. Longer-term oral antiplatelet use in stable post-myocardial infarction patients: Insights from the long Term Risk, clinical management and healthcare Resource utilization of stable coronary artery disease (TIGRIS) observational study. *Int J Cardiol.* 2017;236:54-60. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.062

8.5.2 Données de prescription

8.5.2.1 Selon le panel EPPM

Selon les informations transmises par le laboratoire, DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) a fait l'objet de 626 000 prescriptions en France au cumul mobile annuel (CMA) de l'hiver 2019.

Les hommes représentaient près de 75% des patients traités par DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) et la plupart des prescriptions s'adressaient à des patients âgés de 65 ans et plus (215 000 prescriptions (34,4%) chez les 65 à 74 ans et 211 000 prescriptions (33,8%) chez les 75 ans et plus).

Les médecins généralistes étaient les principaux prescripteurs, à l'origine de 84,4% des prescriptions (soit 528 000 prescriptions) suivis par les cardiologues (15,0% soit 94 000 prescriptions). Il s'agissait majoritairement de renouvellements de prescriptions (79,6% des prescriptions).

Les motifs de prescription de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) étaient principalement associés aux « maladies de l'appareil circulatoire » (68,1% soit 427 000 prescriptions) dont les « cardiopathies ischémiques » (41,3% soit 259 000 prescriptions) telles que la « cardiopathie ischémique chronique » (22,1 % soit 138 000 prescriptions) et les Infarctus du myocarde (12,2% soit 76 000 prescriptions).

Les prescriptions de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) comportaient une ou plusieurs co-présences dont les plus fréquentes (>20%) étaient :

- Les médicaments régulant le cholestérol et les triglycérides (77,48%) ;
- Les bêtabloquants non associés (61,16%) ;
- Les antiulcéreux (52,56%) ;
- Les non narcotiques et antipyrétiques (33,19%) ;
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associées (27,80%) ;
- Les antagonistes calciques non associés (23,97%) ;
- Les diurétiques (21,38%).

La durée moyenne de prescription était de 96,08 jours :

- Moins de 21 jours : 0,3% des prescriptions
- De 22 à 30 jours : 8,2%
- De 31 jours à 4 mois : 36,4%
- 4 mois et plus : 7,7%
- Durée non renseignée : 47,5%

La posologie journalière moyenne était dans la quasi-totalité des cas (99,9%) de 1 cp/jour.

8.5.2.2 Données de ventes GERS ville et hôpital

Les données de ventes GERS en ville sont entre septembre 2021 et septembre 2022 de 5 510 361 boîtes et 2 436 300 unités ont été dispensées à l'hôpital.

8.6 Résumé & discussion

Les principales données d'efficacité sont les études pharmacocinétiques BDR4659, BDR5000 et BEQ10600, examinées par la Commission lors de la demande d'inscription en 2010 et qui ont démontré la bioéquivalence entre l'association fixe DUOPLAVIN 75/75 mg et 75/100 mg et les associations libres de clopidogrel 75 et d'acide acétylsalicylique 75 ou 100 mg.

Lors de l'évaluation de la première étude post-inscription en 2015 ayant inclus 534 patients, le bon usage de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) a été respecté pour 18,3% des patients en prenant en compte l'indication, la posologie et le traitement antiagrégant plaquettaire précédent. Un mésusage a également été identifié en ce qui concerne les traitements concomitants, avec notamment des prescriptions conjointes avec de l'AAS seul, du clopidogrel seul ou les deux observées chez 42/522 patients (8% des patients).

A l'appui de cette nouvelle réévaluation, la laboratoire a soumis des nouvelles données observationnelles, notamment une étude post-inscription demandée par la Commission en 2015, ainsi que deux essais clinique de phase III, en ouvert (étude TROPICAL-ACS et TOPIC) dont l'objectif était d'étudier le changement de traitement (switch) à partir d'un plus puissant inhibiteur des récepteurs P2Y12 vers le clopidogrel en association à l'aspirine, après la phase aigüe d'un SC et qui ont supporté les recommandations de niveau IIIA. Seule l'étude TOPIC a étudié l'association fixe clopidogrel et aspirine.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude TOPIC est une étude de supériorité, monocentrique, en ouvert, qui a inclus des patients avec SCA nécessitant une Intervention Coronarienne Percutanée. Les patients sous traitement par aspirine associée à un plus puissant inhibiteur des P2Y12 et ne présentant pas d'effets indésirables à un mois, changeaient de traitement pour une association fixe de clopidogrel plus aspirine (désescalade de la double antiagrégation-plaquettaire) ou continuaient le même traitement.

Au total, 645 sur 646 patients avec syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST, ou sans sus décalage du segment ST ou angor instable ont été analysés (DAPT Désescalade (n=322) ; DAPT inchangée (n=323)). Le critère composite principal, comportant les décès cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux, revascularisation en urgence, saignements avec un score hémorragique BARC (Bleeding Academic Research Consortium) ≥ 2 , a été mesuré un an après un SCA. Ce critère composite est survenu chez 43 patients (13,4%) dans le groupe DAPT désescalade et chez 85 patients (26,3%) dans le groupe DAPT inchangée ($p < 0,01$). Les saignements avec un score BARC ≥ 2 étaient de 4,0% dans le groupe DAPT désescalade contre 14,9% dans le groupe DAPT inchangée. Cette étude supporte la possibilité de traiter directement avec une association fixe (recommandation de niveau IIIA) mais elle est de faible niveau de preuve.

→ Tolérance

Les conclusions du PBRRER précisent qu'aucun signal de tolérance particulier par rapport au profil de tolérance connu du clopidogrel +/- acide acétylsalicylique. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le clopidogrel et l'AAS sont : hématome, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, contusion.

→ Données en vie réelle

L'analyse rétrospective sur l'utilisation de DUOPLAVIN en situation réelle a été réalisée à partir des données de remboursement de soins fournies par l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) chez les patients pour lesquels une première délivrance de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) a été identifiée au cours des années 2015 à 2017. Un total de 1 951 patients a été inclus. Les caractéristiques socio-démographiques des sujets inclus correspondaient à une population atteinte d'une pathologie ischémique athéromateuse avec un sexe ratio hommes / femmes de 2,4 et un âge moyen de près de 70 ans. Au total, 30,1% des patients ont eu au moins 1 hospitalisation pour un syndrome coronaire aigu dans les 5 ans précédant la 1ère délivrance de DUOPLAVIN et 91,9% des patients ont une maladie cardiovasculaire déclarée. L'étude a mis en évidence un mésusage des indications de l'AMM, avec 170 sujets, soit 8,7% des 1 951 patients inclus, qui respectaient simultanément

les 3 sous critères combinés (respect de l'indication après un syndrome coronarien et respect du relai par rapport à l'association libre et respect de la posologie avec absence de co-prescription d'un autre anti-agrégant plaquettaire). Une analyse complémentaire afin d'estimer le pourcentage de patients sous DUOPLAVIN pour lesquels les recommandations des sociétés savantes étaient respectées a donc été réalisée et 73% des patients étaient éligibles à une DAPT (n=1 424), notamment des patients en prévention secondaire, avec une maladie coronarienne chronique, des patients avec une atteinte poly artérielle (coronaropathie chronique associée à une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et/ou un accident vasculaire cérébral (AVC) et/ou accident ischémique transitoire (AIT)).

→ Discussion

Les résultats de l'étude post-inscription montrent qu'un important mésusage de DUOPLAVIN persiste, notamment en termes d'indication (non-respect chez 70% des patients) et de la nécessité d'un traitement antérieur par l'association libre à la même posologie (non-respect chez 75% des patients).

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Les médicaments délivrés en secteur hospitalier ne sont pas identifiables et la spécialité des médecins n'est pas renseignée pour les praticiens exerçant en milieu hospitalier dans la base EGB ; d'où un manque de données en ce qui concerne le relais de l'association libre à l'association fixe ;
- La place de la DAPT aspirine-clopidogrel dans la stratégie de prévention secondaire des événements liés à l'athérombose chez l'adulte a évolué au cours des dernières années ; les recommandations les plus récentes incluent également les angioplasties et chirurgies des artères coronaires, les angioplasties carotidiennes et, dans certains cas, les AVC ischémiques ; ce qui peut expliquer un usage hors AMM ;
- Aucune information n'a été fournie sur les durées de prescription et leur conformité aux durées recommandées selon l'indication concernée. Une estimation de cette durée aurait pu être estimée pour les patients ; ce d'autant que les modalités de prescription ont changé. Pour réduire le risque de complications hémorragiques, la durée maximale recommandée de DAPT est maintenant limitée à 6 ou 12 mois selon l'indication, et peut être réduite en cas de risque hémorragique élevé.

Compte tenu des données disponibles, du mésusage identifié dans l'étude en vie réelle et des risques associés, l'impact de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, malgré l'intérêt possible des doubles associations fixes, DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique), apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

8.7 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire, une étude du Centre régional de Pharmacovigilance de Rennes est en cours (sans précision à ce jour sur le délai de sa mise à disposition). Elle a été réalisée sous l'égide de la plateforme de pharmaco-épidémiologie PEPS dont l'objectif est d'étudier l'utilisation des anti-agrégants plaquettaires et vérifier leurs mésusages.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations présentées ci-après sont focalisées sur la stratégie du traitement antiagrégant plaquettaire en **prévention secondaire** après un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du

segment ST ou un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, **en dehors de la phase aigüe (post-hospitalisation)**.

Recommandations françaises³³

En prévention secondaire, l'inhibition plaquettaire est recommandée :

- Durant l'année suivant un infarctus du myocarde : bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + [clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10 mg) ou ticagrelor (180 mg/j)]. L'association au prasugrel ou au ticagrelor est recommandée quand ces molécules ont été prescrites à la phase aigüe. 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.

Il est à noter que les recommandations françaises n'ont pas été modifiées depuis la réévaluation de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) en 2015.

Recommandations internationales

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sont les suivantes :

➔ **Recommandations en prévention secondaire après un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-)³⁴ :**

L'aspirine au long cours est recommandée (grade I-A) ;

Un inhibiteur des récepteurs P2Y12 en association à l'aspirine est recommandé pour une durée de 12 mois sauf contre-indication telle qu'un risque élevé de saignements (grade I-A) ; il est à noter que le clopidogrel n'est plus le produit de référence ;

Une durée de traitement plus courte de 3 à 6 mois par un inhibiteur de P2Y12 après la pose d'un stent actif pourra être envisagée pour les patients à haut risque hémorragique (grade IIb-A) ;

L'administration d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 en association à l'aspirine au-delà d'un an peut être envisagée après évaluation attentive des risques ischémiques et hémorragiques du patient (grade IIb-A).

En traitement d'entretien, un « switch » (ou désescalade) de prasugrel ou de ticagrelor vers clopidogrel est possible dans l'objectif de réduire le risque hémorragique (nouvelle recommandation grade IIb-A).

➔ **Recommandations en prévention secondaire après un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)³⁵ :**

Une bithérapie d'anti-agrégants plaquettaires associant aspirine et ticagrelor ou prasugrel (ou le clopidogrel si ces 2 molécules ne sont pas disponibles ou contre-indiquées) pour une durée de 12 mois après une intervention coronaire percutanée ; sauf contre-indications ou risque hémorragique élevé (grade IA-C) ;

³³ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) - Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de Bonne Pratique. Bon usage des agents antiplaquettaires. Recommandations. Juin 2012

³⁴ P Collet et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021 ; 42 : 1289-1367

³⁵ B Ibanez et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018 ; 39 : 119-177

Une bithérapie anti-agrégante plaquettaire associant aspirine au clopidogrel est utilisée en cas de traitement fibrinolytique (grade IA) ;

En traitement d'entretien, un « switch » (ou désescalade) de prasugrel ou de ticagrelor vers clopidogrel est possible dans l'objectif de réduire le risque hémorragique (nouvelle recommandation grade IIb-A).

Chez les patients à haut risque d'hémorragie sévère, l'arrêt de l'inhibiteur des récepteurs P2Y12 après 6 mois devrait être envisagé (grade IIa-B) ;

Une double anti-agrégation plaquettaire d'une durée de 12 mois chez les patients n'ayant pas eu d'ICP devrait être considérée à moins qu'il y ait une contre-indication telle qu'un risque hémorragique excessif (grade IIa-C) ;

Chez les patients à haut risque ischémique et ayant bien toléré la bithérapie initiale sans complication hémorragique, la poursuite au-delà de 12 mois peut être envisagée selon un grade IIb-B.

Il est à noter que cette association est utilisée dans d'autres pathologies qui ne correspondent pas à l'indication de l'AMM ; cependant des recommandations sont à l'appui de cet usage qui peut être considéré :

➔ **Dans les syndromes coronariens chroniques (SSC) après angioplastie - stenting (ne correspond pas à l'indication de l'AMM)**

Selon les recommandations européennes de 2020³⁶, une double anti-agrégation plaquettaire (DAPT) associant aspirine 75 mg et clopidogrel 75 mg reste recommandée (grade I-A) pour une durée de 6 mois. Elle peut être réduite à 3 mois chez les patients à haut risque hémorragique, voire 1 mois chez les patients à très haut risque hémorragique. La place de prasugrel et ticagrelor reste mal définie dans cette indication.

➔ **Prévention secondaire après un accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT) non-emboliques^{37,38} (ne correspond pas à l'indication de l'AMM)**

D'après les recommandations de bonne pratique de la HAS mises à jour en février 2015, le traitement antithrombotique recommandé après un infarctus cérébral (I-C) 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. La Commission considère que PLAVIX (clopidogrel) reste une option thérapeutique de première intention dans cette indication.

Selon les recommandations américaines de 2021³⁹, une association aspirine-clopidogrel ou aspirine-ticagrelor n'est plus recommandée sur une longue durée mais reste recommandée sur une courte durée (3 mois maximum) uniquement dans des populations très spécifiques (AVC mineur, accident ischémique transitoire à haut risque ou sténose symptomatique sévère).

Une attention particulière doit être apportée en cas d'arrêt de DUOPLAVIN notamment lors de la réalisation d'un acte invasif médical ou chirurgical ; la bithérapie devra être systématiquement substituée

³⁶ J Knuuti et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020 ; 41 : 407-477

³⁷ 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.

³⁸ 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.

³⁹ DO Kleindorfer et al. 2021 AHA/ASA Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke 2021;52:e364–e467

par une monothérapie d'antiagrégant plaquettaire (AAS ou clopidogrel) conformément aux recommandations en vigueur.

Place de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) dans la stratégie thérapeutique :

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

Au vu des résultats de l'étude post inscription mise en place à la demande de la Commission, et au regard des indications de l'AMM, un mésusage persiste. Cependant, des recommandations récentes soutiennent un usage dans des indications hors AMM, en particulier dans les syndromes coronariens chroniques après angioplastie - stenting.

La Commission rappelle que, quelle que soit la pathologie, la durée d'une DAPT (en association fixe ou libre) ne doit pas excéder 12 mois.

Selon les différentes recommandations internationales en vigueur, les durées d'utilisation totales d'une DAPT sont indiquées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Recommandations européennes en vigueur

Pathologie (Niveau de preuve des recommandations)	Phase aiguë	Entretien
SCA ST+ SCA ST- (I-A)	Prasugrel ou Ticagrelor > Clopidogrel + AAS	Maintien ou Clopidogrel + AAS
	1 à 4 semaines	1 an
SSC après angioplastie - stenting (I-A)	AAS + Clopidogrel	
	6 mois maximum	
AVC ou AIT Populations spécifiques (II-B)	AAS (50-325 mg) + Clopidogrel (75 mg) ou Ticagrelor + AAS	
	3 mois maximum	

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ Les syndromes coronaires aigus (ST- comme ST+) doivent être pris en charge par une équipe spécialisée. La gravité immédiate des SCA ST- (angor instable, infarctus du myocarde) dépend de la situation clinique : situation stable ou instable, pronostic vital engagé à court terme ou non, facteurs de risque. Elle conditionne la prise en charge des patients. Deux modalités de traitement sont possibles : traitement médicamenteux et, chez certains patients, stratégie invasive avec coronarographie et geste de revascularisation par angioplastie (ICP) ou par pontage aorto-coronarien (PAC). La stratégie invasive est réalisée dans les 120 minutes (situation assez rare) ou est réalisée dans les 24 à 72 heures car bien qu'existe un risque aigu de complications, le pronostic vital n'est pas mis en jeu immédiatement. Au total, ces situations cliniques sont graves et peuvent engager le pronostic vital.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM.
- ➔ La spécialité DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) est un médicament de 2ème intention indiqué chez les patients adultes déjà traités par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) aux mêmes doses.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique des CCP).

➔ Intérêt de santé publique

Compte-tenu de :

- la gravité des maladies cardiovasculaires,
- sa forte prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les traitements existants, à savoir les associations libres,
- l'absence de réponse au besoin médical en l'absence d'élément en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (y compris en termes d'observance),
- l'absence de démonstration d'un impact de DUOPLAVIN sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) reste important dans les indications de l'AMM.

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

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Prise en charge

Au vu des résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission, et compte tenu de la place confirmée d'une DAPT dans la stratégie thérapeutique des syndromes coronariens aigus, et les usages hors AMM documentés par des recommandations européennes, notamment le syndrome coronarien chronique après une intervention coronarienne percutanée (IPC), la Commission rappelle l'importance de la durée de traitement qui reste à ce jour non encadrée par le RCP. Toute prescription au long cours d'une DAPT doit faire l'objet d'une réévaluation régulière de son intérêt (efficacité, qualité de vie, recherche des effets indésirables et interactions médicamenteuses). La Commission encourage donc à la promotion d'actions de bon usage larges auprès des professionnels de santé et des patients.

La Commission propose qu'une fiche de bon usage de ce médicament soit élaborée et que son impact puisse être renforcé par un travail collaboratif avec les professionnels de santé et les patients. L'objectif est de faire évoluer les pratiques, notamment :

- pour rappeler que les patients doivent être préalablement traités par l'association libre tel que mentionné dans l'AMM ;
- pour lutter contre le mésusage à nouveau constaté de ce médicament dans des indications hors AMM et non soutenues par des recommandations de haut niveau de preuve, telle que la prévention secondaire d'un AVC/AIT hors populations très spécifiques ;
- pour rappeler la nécessité de respecter les durées d'utilisation recommandées (maximum 12 mois) de ce médicament selon la pathologie du patient (cf. tableau 4 de l'avis) ;
- pour réduire leur utilisation au long cours quand elle est médicalement injustifiée, notamment chez les personnes à haut risque hémorragique.

Les données d'utilisation en France indiquent que l'association fixe aspirine et clopidogrel ferait l'objet d'une utilisation importante en ville.

L'étude réalisée sur la base de l'EGB en 2015 a confirmé les observations de 2010 : l'usage de l'association aspirine et clopidogrel ne respecte pas toujours les indications de l'AMM, notamment en cas de syndromes coronariens chroniques après angioplastie.

La Commission attire l'attention des autorités en charge de l'AMM (ANSM) et du laboratoire titulaire de l'AMM sur le fait que les durées recommandées de traitement de l'AMM actuelle ne sont pas assez précises. **L'utilisation d'une DAPT en association fixe ou libre ne doit pas excéder un an au vu du risque hémorragique.**

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 19 janvier 2021. Date d'examen et d'adoption : 15 février 2023.																		
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non																		
Expertise externe	Non																		
Présentations concernées	DUOPLAVIN 75 mg/75 mg, comprimé pelliculé – plaquettes thermoformées aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 382 063 7 1) – 30 plaquettes thermoformées aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 359 022 6 9)																		
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE																		
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)																		
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 mars 2010 Date des rectificatifs et teneur (depuis 2015) : <table border="1"> <tr> <td>23/07/2020</td> <td>Rubrique 4.4 et 4.5 : interaction avec la rifampicine Changement lié au clopidogrel</td> </tr> <tr> <td>14/11/2019</td> <td>Rubrique 4.5 : interaction médicamenteuse avec les antirétroviraux boostés Changement lié au clopidogrel</td> </tr> <tr> <td>19/09/2019</td> <td>Rubrique 4.5 : interaction médicamenteuse avec la morphine Changement lié au clopidogrel</td> </tr> <tr> <td>20/09/2018</td> <td>Rubrique 5.1. Propriétés pharmacodynamiques. Données des études Topic et Tropical- ACS. Changement lié au clopidogrel</td> </tr> <tr> <td>25/10/2018</td> <td>Rubrique 4.8 Effet indésirable – ajout du syndrome hypoglycémique auto-immun. Changement lié au clopidogrel.</td> </tr> <tr> <td>18/01/2018</td> <td>Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration : pour préciser le relais de l'association libre _ Rubrique 4.8 : ajout de l'effet indésirable agueusie</td> </tr> <tr> <td>3/04/2017</td> <td>Rubrique 4.1 indication thérapeutique. Le terme « secondaire » vient préciser l'indication (sans modification de fond de l'indication qui concernait déjà la prévention secondaire) Changement lié au clopidogrel</td> </tr> <tr> <td>8/12/2016</td> <td>Rubrique 4.8 : ajout de l'effet indésirable « syndrome de Kounis » Changement lié au clopidogrel _ Rubrique 4.4 et 4.5 : interaction avec le nicorandil Changement lié à l'aspirine</td> </tr> <tr> <td>26/05/2016</td> <td>Rubrique 4.8 : ajout de l'effet indésirable œdème Changement lié à l'aspirine</td> </tr> </table>	23/07/2020	Rubrique 4.4 et 4.5 : interaction avec la rifampicine Changement lié au clopidogrel	14/11/2019	Rubrique 4.5 : interaction médicamenteuse avec les antirétroviraux boostés Changement lié au clopidogrel	19/09/2019	Rubrique 4.5 : interaction médicamenteuse avec la morphine Changement lié au clopidogrel	20/09/2018	Rubrique 5.1. Propriétés pharmacodynamiques. Données des études Topic et Tropical- ACS. Changement lié au clopidogrel	25/10/2018	Rubrique 4.8 Effet indésirable – ajout du syndrome hypoglycémique auto-immun. Changement lié au clopidogrel.	18/01/2018	Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration : pour préciser le relais de l'association libre _ Rubrique 4.8 : ajout de l'effet indésirable agueusie	3/04/2017	Rubrique 4.1 indication thérapeutique. Le terme « secondaire » vient préciser l'indication (sans modification de fond de l'indication qui concernait déjà la prévention secondaire) Changement lié au clopidogrel	8/12/2016	Rubrique 4.8 : ajout de l'effet indésirable « syndrome de Kounis » Changement lié au clopidogrel _ Rubrique 4.4 et 4.5 : interaction avec le nicorandil Changement lié à l'aspirine	26/05/2016	Rubrique 4.8 : ajout de l'effet indésirable œdème Changement lié à l'aspirine
23/07/2020	Rubrique 4.4 et 4.5 : interaction avec la rifampicine Changement lié au clopidogrel																		
14/11/2019	Rubrique 4.5 : interaction médicamenteuse avec les antirétroviraux boostés Changement lié au clopidogrel																		
19/09/2019	Rubrique 4.5 : interaction médicamenteuse avec la morphine Changement lié au clopidogrel																		
20/09/2018	Rubrique 5.1. Propriétés pharmacodynamiques. Données des études Topic et Tropical- ACS. Changement lié au clopidogrel																		
25/10/2018	Rubrique 4.8 Effet indésirable – ajout du syndrome hypoglycémique auto-immun. Changement lié au clopidogrel.																		
18/01/2018	Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration : pour préciser le relais de l'association libre _ Rubrique 4.8 : ajout de l'effet indésirable agueusie																		
3/04/2017	Rubrique 4.1 indication thérapeutique. Le terme « secondaire » vient préciser l'indication (sans modification de fond de l'indication qui concernait déjà la prévention secondaire) Changement lié au clopidogrel																		
8/12/2016	Rubrique 4.8 : ajout de l'effet indésirable « syndrome de Kounis » Changement lié au clopidogrel _ Rubrique 4.4 et 4.5 : interaction avec le nicorandil Changement lié à l'aspirine																		
26/05/2016	Rubrique 4.8 : ajout de l'effet indésirable œdème Changement lié à l'aspirine																		
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I																		
Code ATC	B01AC3																		

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

13. Annexes

Rappel des données du dernier avis de 2015 (Étude EPI)

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

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

- un traitement par DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) était prescrit le jour de cette consultation, que ce soit une instauration ou un renouvellement de traitement, ou ;
- un traitement par DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) avait déjà été instauré préalablement à cette consultation, même s'il n'y a pas de prescription de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) ce jour-là.

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

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

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

Nombre de sujets nécessaires : Un effectif de 384 patients permet d'estimer avec une précision d'environ 5%, la proportion observée du critère principal de jugement (50%), avec un intervalle de confiance de 95%. Compte tenu des perdus de vue potentiels au cours des 14 mois de suivi estimé à environ 25-30%, 540 patients devraient être inclus. De nombreuses difficultés de remplissage des questionnaires par les médecins recruteurs mettent en doute la fiabilité des résultats, tout particulièrement sur la chronologie des prescriptions qui est l'un des critères de bon usage, et ce malgré la description des actions correctrices postérieures menées auprès des médecins.

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

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

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

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

Respect de l'indication de prescription de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) :

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

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

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

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

Traitement antiagrégant précédant DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) :

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

Traitements concomitants :

	Patients Incidents N = 177	Patients Prévalents N = 357
Traitement cardiovasculaire, % de patients	82,7	83,1
Nombre moyen de traitements CV prescrits, N (Ecart-type)	3,1 (1,3)	3,2 (1,2)
Type de prescription :		

Hypolipémiants	115 (85,8%)	239 (89,8%)
Bêtabloquants	81 (60,4%)	185 (69,5%)
IEC	60 (44,8%)	125 (47,0%)
ARA II	24 (17,9%)	68 (25,6%)

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

Posologie de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) et traitement antiagrégant concomitant : La population pour laquelle un traitement antiagrégant concomitant était renseigné était de 522/693 (75%).

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

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

Les résultats de cette étude montrent que :

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

Au total, en combinant les trois critères, le bon usage de DUOPLAVIN (clopidogrel / acide acétylsalicylique) a été respecté pour 18,3% des patients. Un mésusage a également été identifié en ce qui concerne les traitements concomitants, avec notamment des prescriptions conjointes avec de l'AAS seul, du clopidogrel seul ou les deux observées chez 42/522 patients (8% des patients). Le devenir des patients ayant ces co-prescriptions n'est pas connu ».