

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

clopidogrel

PLAVIX 75 mg et 300 mg,

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 17 décembre 2025

- Antiagrégant plaquettaire
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication « Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'acide acétylsalicylique chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) ».

**Place dans la
stratégie théra-
peutique**

PLAVIX (clopidogrel) est un traitement de 2^{ème} intention dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS, avec réalisation d'une intervention coronarienne percutanée (+/- pose de stent).

Le clopidogrel étant une prodrogue transformée en métabolite actif par les enzymes du cytochrome P450, il nécessite une durée plus longue que les autres inhibiteurs du récepteur P2Y12 (prasugrel ou ticagrelor) pour obtenir une inhibition plaquettaire maximale après une dose de charge et il existe une variabilité pharmacologique de la réponse individuelle (patients hypo-répondeurs). Cette variabilité peut être d'origine génétique (patients métaboliseurs lents du CYP2C19) ou acquise iatrogène par interaction médicamenteuse (inhibiteurs/inducteurs enzymatiques du CYP2C19).

La supériorité clinique antithrombotique du prasugrel ou du ticagrelor a été démontrée par rapport au clopidogrel dans la prise en charge du SCA, mais au prix d'un surrisque hémorragique. Malgré des données cliniques issues d'études anciennes et un niveau de preuves modeste dans l'indication considérée, l'expérience clinique d'utilisation du clopidogrel est importante, et la spécialité garde une place dans la stratégie thérapeutique dans certaines situations, à évaluer selon le rapport bénéfice risque individuel, considérées par les recommandations internationales (ESC 2023) :

- « seulement lorsque le prasugrel ou le ticagrelor sont contre-indiqués ou indisponibles,
- ou chez certains patients considérés à haut risque hémorragique (≥ 1 critère majeur ou ≥ 2 critères mineurs selon les critères ARC-HBR « *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk* »).
- De plus, l'utilisation du clopidogrel peut être envisagée chez les patients âgés (≥ 70 ans). »

	Les recommandations de l'ESC 2023 avancent différents niveaux de preuves selon les situations, et recommandent notamment (classe I, niveau C) le clopidogrel lorsque le prasugrel ou le ticagrelor sont indisponibles, ne peuvent être tolérés ou sont contre-indiqués. Ces situations sont à évaluer selon le rapport bénéfice risque individuel, en prenant en compte la fragilité et les comorbidités du patient. Le RCP mentionne notamment, en raison des données cliniques insuffisantes chez les patients ≥ 75 ans avec STEMI traités par ICP, que l'utilisation d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel chez ces patients ne doit être envisagée qu'après évaluation individuelle du risque hémorragique par le clinicien.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'indication considérée de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de l'absence d'étude évaluant le clopidogrel spécifiquement réalisée chez les patients avec STEMI pris en charge par ICP primaire, et notamment versus CCP ; – d'une faible qualité de la démonstration, au regard des limites méthodologiques majeures des données comparatives versus placebo soumises par le laboratoire (analyse PCI-CLARITY et essai CREDO), en raison notamment : • d'une inadéquation de la population incluse à celle de l'indication sollicitée : patients avec STEMI uniquement pris en charge par ICP différée (post fibrinolyse) dans l'analyse PCI-CLARITY, rendant compte d'un biais de temporalité évident lié à l'évolution des prises en charge, et non-inclusion des patients avec STEMI dans l'essai CREDO ; • du schéma de l'analyse PCI-CLARITY, en sous-groupes, post-hoc et ouverte, dont les résultats ne peuvent être considérés qu'exploratoires pour l'évaluation à 28 jours ; • de résultats uniquement exploratoires sur le critère composite secondaire (décès toute cause, IDM +/- onde Q, et AVC) à 1 an de l'étude CREDO, et des résultats non significatifs sur le critère de jugement principal à 28 jours et sur le critère composite secondaire clé à 1 an tels que définis par le CSR ; – d'un ensemble de preuves de niveau modeste évaluant la dose de charge de 600 mg de clopidogrel dans l'indication considérée ; – des données de tolérance en faveur du clopidogrel dans certaines populations à risque hémorragique, à considérer au regard de l'évaluation du bénéfice-risque individuel ; – du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ; la Commission considère que PLAVIX 75 mg et 300 mg (clopidogrel), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents : génériques de PLAVIX 75 mg (clopidogrel), BRILIQUE 90 mg (ticagrelor), EFIENT (prasugrel).
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 49 000 patients.
Demande de données	Sans objet.

Recommandations particulières

Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle des STEMI	9
2.3 Couverture du besoin médical	15
3. Synthèse des données	15
3.1 Données disponibles	15
3.2 Synthèse des données d'efficacité dans le STEMI avec ICP	17
3.2.1 Analyse en sous-groupe dite « étude PCI-CLARITY » de l'étude CLARITY-TIMI	17
3.2.1 Etudes évaluant une dose de charge de 600 mg de clopidogrel avant ICP	22
3.2.2 Etudes comparatives clopidogrel versus iP2Y12 de nouvelle génération (évaluées dans des précédents avis de la Commission)	26
3.3 Profil de tolérance	29
3.3.1 Données du RCP	29
3.3.2 Données des études cliniques	30
3.3.3 Données du PGR/ PBRER	31
3.4 Synthèse des données d'utilisation	32
3.5 Modification du parcours de soins	32
3.6 Programme d'études	32
4. Discussion	33
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	36
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	36
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	37
5.3 Service Médical Rendu	37
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	37
5.5 Population cible	38
5.6 Demande de données	38
5.7 Autres recommandations de la Commission	39

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 – Décembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande du laboratoire : « Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'acide acétylsalicylique chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) »
DCI (code ATC) Présentations concernées	clopidogrel (B01AC04) PLAVIX 75 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 380 222 0 9) – plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 380 223 7 7) PLAVIX 300 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 573 019 2 7)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (AMM centralisée) : 15/07/1998 dans l'indication « réduction des événements liés à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès d'origine vasculaire) chez les malades présentant des antécédents de manifestations cliniques d'athérosclérose définies par un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois), un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie ». Date des rectificatifs et teneur : – 09/09/2002 : extension d'indication « Prévention des événements liés à l'athérombose chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) ». – 01/09/2006 : extension d'indication « Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique/fibrinolytique ». – 13/01/2011 : extension d'indication « Prévention des événements athérombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire [...] ». – 29/01/2021 : extension d'indication « en association à l'AAS, chez les patients adultes présentant un AIT de risque modéré à élevé (score ABCD2¹ ≥ 4) ou un AVC ischémique mineur (NIHSS² ≤ 3), dans les 24 heures suivant l'AIT ou l'AVC ischémique. »)

¹ Âge, pression artérielle, caractéristiques cliniques et durée de l'AIT, diagnostic du diabète (acronyme : « Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis »)

² Échelle d'évaluation de l'accident vasculaire cérébral de l'institut de santé américain « National Institute of Health Stroke Score »

	– 21/05/2021 : variation d'AMM portant sur la dose de charge 600 mg dans la prise en charge du SCA chez les patients adultes de moins de 75 ans et lorsqu'une ICP est prévue (cf. RCP, sections 4.2 et 4.4)³. – 16/12/2022 : extension d'indication, faisant l'objet de l'évaluation actuelle « Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) ». PGR 22/11/2024 (version 2.7) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui (2010)⁴
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée (Cf. RCP)	« Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : [...] Lorsqu'une intervention coronarienne percutanée (ICP) est prévue : – Le clopidogrel doit être instauré à une dose de charge de 600 mg chez les patients subissant une ICP primaire ou une ICP plus de 24 heures après avoir reçu un traitement fibrinolytique. Chez les patients âgés de ≥ 75 ans, la dose de charge de 600 mg doit être administrée avec prudence. – Une dose de charge de 300 mg de clopidogrel doit être administrée aux patients subissant une ICP dans les 24 heures suivant l'administration du traitement fibrinolytique. Le traitement par clopidogrel doit être poursuivi à 75 mg une fois par jour avec 75 mg à 100 mg d'AAS par jour. Le traitement combiné doit être instauré dès que possible après l'apparition des symptômes et poursuivi jusqu'à 12 mois ». Pour plus de précisions, cf. RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.
Mécanisme d'action	Le clopidogrel est une prodrogue métabolisée par les enzymes du cytochrome P450. Son métabolite actif inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire P2Y12, et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa provoquée par l'ADP et l'agrégation plaquettaire. Pour plus de précisions, cf. RCP.
Informations au niveau international	Selon les informations sur l'indication évaluée au niveau international, transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : pris en charge dans une indication superposable au Royaume-Uni, Allemagne et Espagne, non pris en charge en Italie (extension d'indication non demandée) – Aux Etats-Unis : pas d'indication dans le STEMI pris en charge par ICP (« <i>Plavix is indicated to reduce the rate of myocardial infarction and stroke in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) who are to be managed medically. Plavix should be administered in conjunction with aspirin.</i> »)
Autres indications de l'AMM	– Prévention secondaire des événements athérothrombotiques : • chez les patients adultes souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.

³ EMA - EMEA/H/C/W1820 - Plavix Procedural steps taken and scientific information after the autorisation [Plavix, INN-clopidogrel](#)

⁴ EMA-000049-PIP01-07-M03 - paediatric investigation plan – clopidogrel - [EMA-000049-PIP01-07-M03 - paediatric investigation plan | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Selon le RCP, « le clopidogrel ne doit pas être utilisé chez les enfants en raison de problèmes d'efficacité. »

	• chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu : - Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS). - Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS [...] ou chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique/fibrinolytique. » PLAVIX (clopidogrel) est également indiqué (Cf. RCP pour les libellés d'indications de l'AMM) : – chez les patients présentant un accident ischémique transitoire (AIT) de risque modéré à élevé ou un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique mineur, – en prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire.
Rappel des évaluations précédentes	Avis du 7/10/1998 et du 4/11/1998 : la CT a évalué la demande d'inscription de PLAVIX (clopidogrel) dans la « réduction des événements liés à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès d'origine vasculaire) chez les malades présentant des antécédents de manifestations cliniques d'athérosclérose définies par un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois), un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours) ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR II par rapport à l'aspirine. Avis du 06/03/2002 ⁵ : renouvellement d'inscription, maintien du SMR important. Avis du 18/12/2002 ⁶ : la CT a évalué la demande d'inscription de PLAVIX (clopidogrel) dans l'extension indication « Prévention des événements liés à l'athérombose chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR II. Avis du 06/06/2007 ⁷ : la CT a évalué la demande d'inscription de PLAVIX (clopidogrel) dans l'extension indication « Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III. Avis du 20/02/2008 ⁸ : renouvellement d'inscription, maintien du SMR important. Avis du 20/01/2016 ⁹ : – Renouvellement d'inscription dans l'indication « Prévention secondaire des événements athérothrombotiques » ¹⁰ : maintien du SMR important.

⁵ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 06/03/2002, relatif à PLAVIX (clopidogrel), [PLAVIX RI.doc](#)

⁶ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 18/12/2002, relatif à PLAVIX (clopidogrel), [PLAVIX 75 EIT.doc](#)

⁷ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 06/06/2007, relatif à PLAVIX (clopidogrel), [CT-4159 PLAVIX](#)

⁸ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 20/02/2008, relatif à PLAVIX (clopidogrel), [CT-4601 PLAVIX](#)

⁹ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 20/01/2016, relatif à PLAVIX (clopidogrel), [PLAVIX PIS RI EPI Avis2 modifiée06042017 CT12343](#)

¹⁰ Soit, dans l'indication suivante, à la date de l'avis (2016) :

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

	– Extension d'indication (non sollicitée au remboursement) dans l'indication « Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire » : SMR insuffisant. A noter, dans son avis du 16/06/2021, la CT a rendu un avis favorable à une demande de radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (pour commercialisation en non remboursable) dans l'indication « prévention secondaire des événements athérothrombotiques »¹¹
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 19 novembre 2025. • Date d'adoption : 17 décembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les syndromes coronariens aigus (SCA) sont causés par la rupture ou l'érosion d'une plaque athéroscléreuse instable, associée à une thrombose coronaire partielle ou complète et/ou des micro-embols. Les SCA incluent trois entités cliniques avec un continuum en termes de sévérité, associant angor instable, infarctus du myocarde (IDM) sans élévation du segment ST (NSTEMI, occlusion partielle coronaire, ischémie sous-endocardique) et infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI, occlusion complète, ischémie et infarctus myocardique transmural).

Le diagnostic initial et la classification des SCA sont basés sur l'anamnèse et la symptomatologie clinique, les anomalies caractéristiques électrocardiographiques et le dosage des enzymes myocardiques.¹²

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Urgence diagnostique et thérapeutique, la morbidité liée au STEMI est réduite par une désobstruction immédiate de l'artère occluse, soit par intervention coronaire percutanée (ICP) primaire, méthode de reperfusion privilégiée, soit par fibrinolyse.

Environ 10 % des patients avec STEMI transférés médicalement d'urgence à l'hôpital ont un arrêt cardio-respiratoire extra-hospitalier. Les complications aiguës liées au STEMI sont d'ordre hémodynamiques (insuffisance ventriculaire gauche, voire choc cardiogénique compliquant environ 10% des STEMI et associé à un taux de mortalité précoce de 40 % à 50 %), rythmiques supra-ventriculaires et ventriculaires (risque accru de fibrillation atriale de novo, de bradyarythmies et

• chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu :

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

¹¹ HAS Commission de la Transparence. Avis relatif à PLAVIX (clopidogrel), en date du 16/06/2021 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19284_PLAVIX_PIS_RAD_AvisDef_CT19284.pdf

¹² Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2025 Apr;151(13):e771-e862. doi: 10.1161/CIR.0000000000001309. Epub 2025 Feb 27. Erratum in: Circulation. 2025 Apr;151(13):e865. doi: 10.1161/CIR.0000000000001328. Erratum in: Circulation. 2025 Jun 24;151(25):e1098. doi: 10.1161/CIR.0000000000001346. PMID: 40014670.

d'arythmies ventriculaires en cas de FeVG réduite $\leq 40\%$) ou liées à des troubles conductifs, mécaniques (rupture septale, insuffisance mitrale massive sur nécrose / rupture du pilier mitral, ou rupture de la paroi libre du VG), thromboemboliques (thrombus intra-VG, d'incidence estimée < 5 à 10% après IDM, notamment en cas de STEMI antérieur étendu, favorisant embols systémiques et accident vasculaire cérébral), inflammatoires (péricardite). Le risque d'ischémie récurrente doit être prévenu.¹²

Les patients restent à haut risque de récurrence d'événements cardiovasculaires majeurs. A plus long terme, la cardiopathie ischémique représente une étiologie majeure d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite¹³, augmentant la morbidité et altérant la qualité de vie.

Épidémiologie

En 2022 en France, d'après le BEH Santé Publique France¹⁴, 242 227 patients adultes ont été hospitalisés pour une ICP (452 pour 100 000 personnes-années) dont $20,3\%$ ($n=49\,216$) pour STEMI. L'âge moyen des patients avec STEMI était de 67,1 ans lors de l'hospitalisation, $17,8\%$ étaient des femmes, la durée moyenne d'hospitalisation était de 7,5 jours. Près de 72% ont eu une angioplastie avec pose de stents, $2,1\%$ un pontage, $1,2\%$ une athérectomie rotationnelle et $1,8\%$ une ECMO.

Le STEMI a été compliqué d'un trouble du rythme ou de la conduction ($34,9\%$ des patients), insuffisance cardiaque de novo ($28,0\%$), insuffisance mitrale ou rupture de cordage ou pilier ($5,7\%$), ou choc cardiogénique ($7,2\%$), et $10,9\%$ des patients ont été admis en réanimation. Le taux de décès intrahospitalier était de $9,7\%$. Six mois après l'hospitalisation initiale, $42,9\%$ des patients avaient été admis dans un service de rééducation. La mortalité à un an était de $9,3\%$ pour l'ensemble des cardiopathies ischémiques, $15,9\%$ après STEMI et $12,2\%$ après non STEMI.

2.2 Prise en charge actuelle des STEMI

La prise en charge décrite ici est uniquement focalisée sur la procédure de revascularisation myocardique en urgence et le traitement antiaggrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique et inhibiteur du récepteur P2Y₁₂), à la phase aiguë et poursuivi en prévention secondaire.^{12,15} Les autres thérapeutiques associées à la prise en charge à la phase aiguë (dont l'anticoagulation initiale) et à long terme ne sont pas abordées.

1. Prise en charge en urgence des STEMI

Si le patient peut être pris en charge dans un centre de cardiologie interventionnelle dans un délai <120 min par rapport à la prise en charge initiale et au diagnostic, le traitement recommandé est l'ICP primaire. Sinon, la thrombolyse préhospitalière (bolus IV) reste recommandée avec transfert immédiat vers un centre de cardiologie interventionnelle. L'angiographie avec ICP de sauvetage doit être immédiate en cas de signes d'échec de reperfusion myocardique. En cas de reperfusion présumée efficace, la coronarographie avec éventuelle ICP est recommandée entre 2 et 24h.¹⁵

¹³ Theresa A McDonagh, Marco Metra, et al, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

¹⁴ Santé Publique France - Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2025, n°. HS, p. 6-22, article traduit de la publication : Grave C, Gabet A, Danchin N, et al. Epidemiology of ischaemic heart disease in France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2024;117(12):725-37. [*822302_spf00005933.pdf](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad368)

¹⁵ ESC guidelines 2023: RA Byrne et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44: 3720-38261

2. Traitement antiagrégant plaquettaire oral en cas d'ICP primaire ou différée

Selon les recommandations européennes de 2023 de l'ESC (cf. Figure 1)¹⁵

L'acide acétylsalicylique (ASA) est recommandé chez tous les patients en l'absence de contre-indication (dose de charge 150-300 mg per os, ou bolus 75-250 mg IV, puis dose d'entretien 75-100 mg/j à long terme) (recommandation de classe I, niveau A).

Il est recommandé d'ajouter un inhibiteur du récepteur P2Y12 en association à l'aspirine, avec une dose de charge initiale suivie d'une dose d'entretien pendant 12 mois, sauf en cas de haut risque hémorragique (recommandation de classe I, niveau A). Un prétraitement par un inhibiteur du récepteur P2Y12 peut être envisagé chez les patients avec ICP primaire (recommandation de classe IIb, niveau B). Trois spécialités orales sont disponibles :

- clopidogrel : dose de charge de 300 - 600 mg. En cas de fibrinolyse : dose de charge 300 mg (75 mg si âge > 75 ans)¹⁶.
- prasugrel : dose de charge de 60 mg,
- ticagrelor : dose de charge de 180 mg.

Après la procédure, la double AAP poursuivie en ambulatoire pendant 12 mois associe de l'aspirine et un iP2Y12 :

- clopidogrel 75 mg/j,
- prasugrel : 10 mg/j ou 5 mg/j si poids corporel < 60 kg. Chez les patients âgés de ≥75 ans, le prasugrel doit être utilisé avec prudence, mais une dose d'entretien de 5 mg une fois par jour doit être administrée si le traitement est jugé nécessaire,
- ticagrelor : 90 mg x2/j.

A noter que les recommandations américaines de l'AHA (2025) sur la dose de charge de clopidogrel en cas de STEMI sont similaires à celles européennes de l'ESC (2023) :

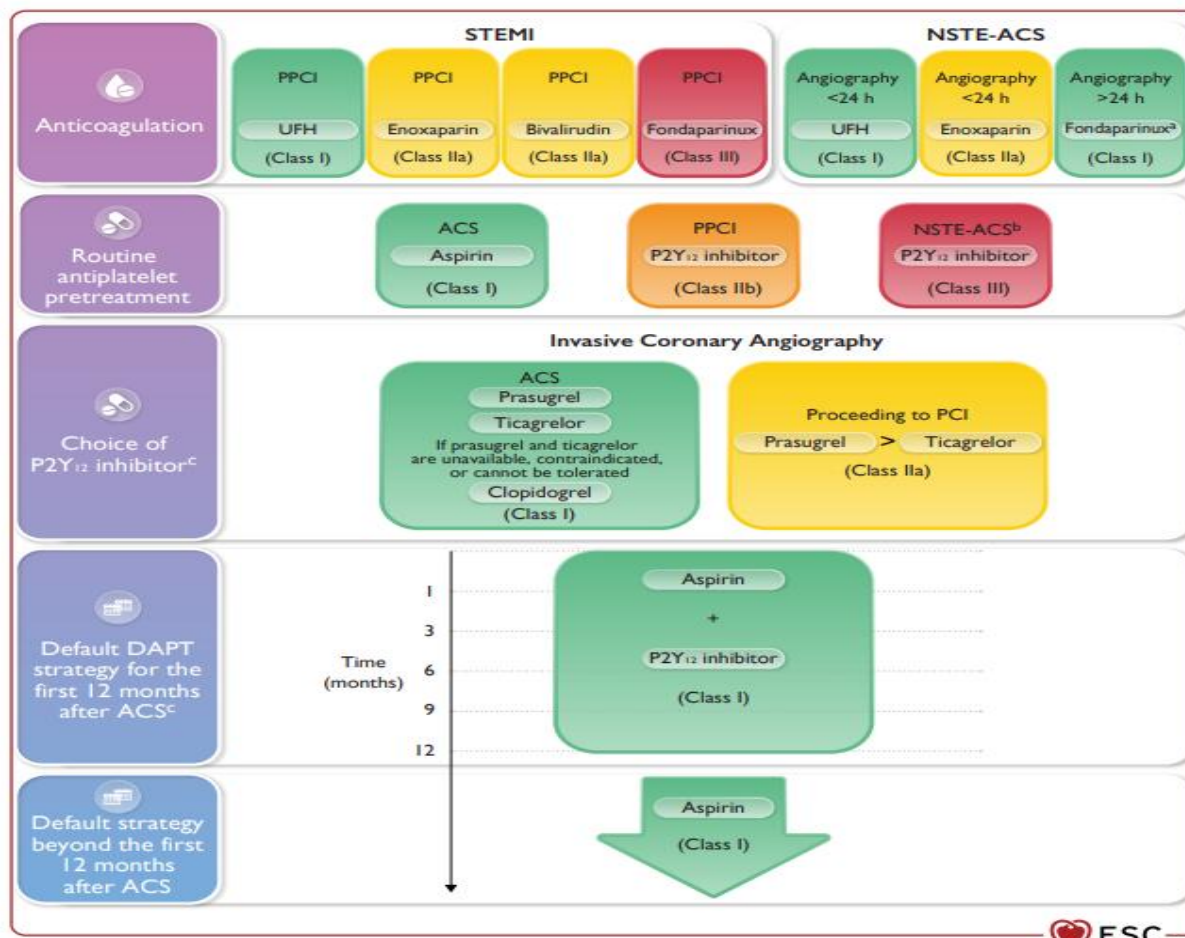
- en l'absence de fibrinolyse : 300 - 600 mg,
- en cas de fibrinolyse : 300 mg si âge ≤ 75 ans et pas de dose de charge (75 mg) si âge > 75 ans.

¹⁶ A noter que les recommandations antérieures de l'ESC de 2013 étaient plus précises quant aux situations relevant d'une dose de charge de 300 ou 600 mg :

- Une dose de charge de 300 mg doit être administrée avant ou au moment de l'ICP chez les patients n'ayant pas reçu de dose de charge préalable et subissant une ICP dans les 24 heures suivant une thérapie fibrinolytique (recommandation I C).

- Une dose de charge de 600 mg doit être administrée avant ou au moment de l'ICP chez les patients n'ayant pas reçu de dose de charge préalable et subissant une ICP plus de 24 heures après une thérapie fibrinolytique (recommandation I C).

Figure 1 : Thérapie antithrombotique recommandée par défaut dans les SCA avec ICP primaire sans indication d'une anticoagulation orale, selon les recommandations européennes de l'ESC de 2023



ACS : Acute Coronary Syndrome, Syndrome coronarien aigu (SCA), DAPT : Dual Antiplatelet Therapy, Double traitement antiplaquettaire, HBR : High Bleeding Risk, Risque hémorragique élevé, NSTEMI-ACS : Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome, SCA sans sus-décalage du segment ST, PCI : Percutaneous Coronary Intervention, Intervention coronarienne percutanée (angioplastie), PPCI : Primary Percutaneous Coronary Intervention, Angioplastie primaire, UFH : Unfractionated Heparin, Héparine non fractionnée.

3. Choix d'un iP2Y12 chez les patients avec STEMI et ICP 15

Selon les recommandations européennes ESC de 2023 (cf. Figure 1)¹⁵ :

- « [...] une double APP associant aspirine et un puissant inhibiteur du P2Y₁₂ (prasugrel ou ticagrelor) est recommandée comme stratégie « par défaut » pour les patients atteints de SCA. Le clopidogrel, caractérisé par une efficacité plus faible et une inhibition plaquettaire plus variable, devrait seulement être utilisé lorsque prasugrel et ticagrelor sont contre-indiqués / non disponibles ou chez certains patients considérés à haut risque hémorragique (≥ 1 critère majeur ou ≥ 2 mineurs) selon les critères ARC-HBR (« Academic Research Consortium for High Bleeding Risk »)¹⁷. De plus, l'utilisation du clopidogrel peut être considérée chez les patients âgés (≥ 70 ans). » Ces recommandations distinguent le niveau de preuves ainsi : « Clopidogrel (300–600 mg LD, 75 mg o.d. MD) is recommended when prasugrel or ticagrelor are not

¹⁷ Major and minor criteria for high bleeding risk according to the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk at the time of percutaneous coronary intervention. Détail du score ARC-HBR Robert A Byrne, Xavier Rossello, J J Coughlan, et al, ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720–3826, Supplementary Data, section 8.2.2.3 Bleeding risk assessment ; [ehad191_supplementary_data.pdf](#).

available, cannot be tolerated, or are contraindicated » (classe I, niveau C) ; et « *In older¹⁸ ACS patients, especially if high bleeding risk¹⁹, clopidogrel as the P2Y12 receptor inhibitor may be considered.* » (Classe IIb, niveau B) .

- « Le prasugrel doit être envisagé de préférence au ticagrelor chez les patients avec SCA qui ont une ICP (recommandation de classe IIa, niveau B). »

A noter que les recommandations américaines de l'AHA de 2025 sont similaires à celles de l'ESC quant à la place des différents anti-P2Y12, notamment celle du clopidogrel : en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'indisponibilité des deux autres anti-P2Y12 (recommandation de classe 1, niveau C-LD), et en cas de risque hémorragique élevé (non gradé).¹²

4. Possibilité de switch entre iP2Y12 en traitement d'entretien ^{12, 15}

Selon les recommandations européennes de 2023, plusieurs stratégies sont proposées pour réduire le risque hémorragique chez les patients atteints d'un SCA pris en charge par ICP et qui nécessitent un traitement antiplaquettaire, **parmi lesquelles** :

- Une désescalade du traitement par inhibiteur du récepteur P2Y12 (par exemple, en passant du prasugrel/ticagrelor au clopidogrel) peut être envisagée comme une stratégie alternative de double AAP afin de réduire le risque hémorragique (recommandation de classe IIb, niveau A) ;
- La désescalade du traitement antiplaquettaire dans les 30 premiers jours suivant un événement de SCA n'est pas recommandée (recommandation de classe III, niveau B).

Les recommandations américaines (ACC / AHA 2025) évoquent également différentes stratégies thérapeutiques de désescalade.

A noter que la stratégie de désescalade de la double AAP, à savoir le switch du ticagrelor ou du prasugrel au clopidogrel après 1 mois, n'est pas mentionnée dans le RCP du clopidogrel.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteur de P2Y12 (voie orale)				
Génériques de PLAVIX 75 mg (clopidogrel) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS, ALMUS FRANCE, BIOGARAN, EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS, EVOLUPHARM, KRKA, DD, NOVO MESTO, SANDOZ, TEVA BV, VIATRIS LIMITED, ZYDUS FRANCE	« [...] Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) [...] »	NA	NA	NA

¹⁸ « La définition des patients âgés varie selon les essais, allant de 70 à 80 ans. La fragilité et les comorbidités doivent également être prises en considération. »

¹⁹ « L'évaluation du haut risque hémorragique doit être structurée, par exemple en fonction de la présence d'une caractéristique majeure ou de deux caractéristiques mineures telles que définies par l'ARC-HBR »

BRILIQUE 90 mg, comprimé pelliculé (ticagrelor) ASTRAZENECA AB	« Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) , est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant : – un syndrome coronaire aigu (SCA) ou – des antécédents d'infarctus du myocarde (IdM) et à haut risque de développer un événement athérombotique » ²⁰	07/12/2011 ²¹ (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)	Important dans l'indication initiale évaluée en 2011 : « BRILIQUE, en association avec l'AAS, est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) , incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien (PAC) »	« En association à l'aspirine, BRILIQUE apporte une ASMR de niveau IV par rapport au clopidogrel dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus en termes d'efficacité ».
	BRILIQUE 90 mg, comprimé orodispersible (ticagrelor)	11/10/2017 ²² (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)	Important dans l'indication en « prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant un SCA » à la posologie de l'AMM, soit pendant une durée de 12 mois post-SCA en association à l'AAS. Insuffisant dans l'indication en « prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'IdM et à haut risque de développer un événement athérombotique. »	ASMR V (complément de gamme)
	BRILIQUE 90 mg, comprimé pelliculé (ticagrelor)	22/05/2019 ²³ (Renouvellement d'inscription, Sécurité Sociale)	Important uniquement dans l'indication : « en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant un SCA ». (« En l'état actuel des données, l'appréciation précédente n'est pas modifiée : BRILIQUE est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus. »)	/
EFIENT (prasugrel) SUBSTIPHARM	« EFIENT, en association avec l'AAS , est indiqué dans la prévention des événements	22/07/2009 (Inscription Sécurité	Important	ASMR V en association à l'aspirine vs l'association

²⁰ Libellé modifié en 2016 : octroi d'une AMM pour le dosage à 60 mg ayant modifié le RCP de BRILIQUE 90 mg (RCP commun aux deux dosages), notamment le libellé d'indication

²¹ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 07/12/2011, relatif à BRILIQUE (ticagrelor), disponible en ligne : [BRILIQUE_07-12-2011_AVIS_CT10968](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2800625/fr/brilique-11102017-avis-ct16448)

²² HAS - Commission de la Transparence - Avis du 11/10/2017, relatif à BRILIQUE (ticagrelor), disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2800625/fr/brilique-11102017-avis-ct16448

²³ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 25/05/2019, relatif à BRILIQUE (ticagrelor), disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3098273/fr/brilique-22052019-avis-ct15924

athérombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une ICP primaire ou retardée »

Sociale et Collectivités)
15/04/2015
(Renouvellement d'inscription, réévaluation ASMR)²⁴

clopidogrel +
aspirine

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- **BRILIQUE 60 mg, comprimés pelliculés (ticagrelor).** Bien que disposant d'une AMM dans l'indication : « en association avec l'acide acétylsalicylique, dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu ou des antécédents d'infarctus du myocarde et à haut risque de développer un événement athérombotique », la spécialité BRILIQUE 60 mg a obtenu un **SMR insuffisant** (avis du 11/01/2017 et du 04/04/2018).^{25,26}
- **KENGREXAL 50 mg, poudre pour solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion (cangrélol)** est un autre inhibiteur de P2Y12 (voie parentérale intraveineuse) qui a l'AMM dans l'indication « Kengrexal, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y12 avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable ». La spécialité a obtenu un SMR faible, uniquement chez les patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence et pour qui l'administration orale d'un inhibiteur des récepteurs P2Y12 n'est pas faisable (patients qui ne peuvent avaler ou dont l'absorption digestive est fortement altérée) et une ASMR V en association à l'aspirine, par rapport à l'association clopidogrel per os et aspirine dans la prise en charge des patients devant bénéficier d'une angioplastie et ne pouvant pas recevoir un antagoniste du récepteur P2Y12 par voie orale (Inscription Collectivités, Avis du 16/03/2016)²⁷. La spécialité ne se situe donc pas au même niveau de la stratégie thérapeutique.
- **TICLID EG 250 mg, comprimé pelliculé (chlorhydrate de ticlopidine),** indiquée notamment en prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire, n'est pas considérée comme un CCP : elle n'est pas mentionnée dans les dernières guidelines ACC/AHA 2025 ; la Commission précise dans son dernier avis en date du 11/04/2012²⁸ que « la place de TICLID dans ces indications n'est que marginale compte tenu de ses effets indésirables hématologiques » ; enfin, d'après avis d'expert, elle n'est plus utilisée en pratique en France du fait de ses effets indésirables.

²⁴ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 22/07/2009 et 15/04/2015, relatifs à EFIENT (prasugrel), disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - EFIENT \(prasugrel \(chlorhydrate de\)\)](https://www.has-sante.fr/fr/haute-authorite-de-sante/commission-de-la-transparence/avis/2009-07-22-efient-prasugrel-chlorhydrate-de)

²⁵ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 04/04/2018, relatif à BRILIQUE (ticagrelor), disponible en ligne : [BRILIQUE 60 PIC INS Avis3 modifié09052018 CT16290](https://www.has-sante.fr/fr/haute-authorite-de-sante/commission-de-la-transparence/avis/2018-04-04-brilique-ticagrelor)

²⁶ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 11/01/2017, relatif à BRILIQUE (ticagrelor), disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/c_2744501/fr/brilique-11012017-avis-ct15256](https://www.has-sante.fr/fr/jcms/c_2744501/fr/brilique-11012017-avis-ct15256)

²⁷ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 16/03/2016, relatif à KENGREXAL (cangrélol) ; disponible en ligne : [KENGREXAL PIC INS Avis1 CT14841](https://www.has-sante.fr/fr/haute-authorite-de-sante/commission-de-la-transparence/avis/2016-03-16-kengrexal-cangrelol)

²⁸ HAS - Commission de la Transparence - Avis du 11/04/2012, relatif à TICLID (ticlopidine); disponible en ligne : [TICLID 11042012 AVIS CT11901](https://www.has-sante.fr/fr/haute-authorite-de-sante/commission-de-la-transparence/avis/2012-04-11-ticlid-ticlopidine)

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il existe un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques au ticagrelor et au prasugrel efficaces et mieux tolérées en particulier sur le plan hémorragique, notamment chez certaines populations fragiles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le laboratoire a soumis pour l'évaluation de PLAVIX (clopidogrel) dans cette extension d'indication deux études cliniques publiées en 2002 et 2005 :

- **L'étude PCI-CLARITY** ²⁹ (*Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy*), **analyse d'un sous-groupe de l'étude de phase 3 CLARITY-TIMI 28** (*CLARITY-Thrombolysis in Myocardial Infarction*). CLARITY-TIMI 28 est une étude comparative clopidogrel versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, ayant inclus 3 491 patients adultes < 75 ans avec STEMI traités par fibrinolyse. L'analyse du sous-groupe a été réalisée chez 1 863 patients ayant bénéficié d'une ICP différée (post-fibrinolyse). L'objectif principal de PCI-CLARITY était de démontrer la supériorité d'un pré-traitement par clopidogrel avant ICP, par rapport à un traitement par clopidogrel débuté au moment de l'ICP, en termes de prévention d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) à J30 post-randomisation.
- **L'étude de phase 3 CREDO** ³⁰ (*Clopidogrel for the Reduction of Adverse Events During Observation*) comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 mois, ayant inclus 2 116 patients coronariens symptomatiques avec indication d'ICP. Les objectifs étaient de démontrer la supériorité, en matière de prévention d'événements cardio-vasculaires, d'une dose de charge de clopidogrel en prétraitement d'une ICP versus l'absence de prétraitement/dose de charge (placebo) à 1 mois, et celle d'une double AAP (aspirine + clopidogrel) versus aspirine + placebo, poursuivie 12 mois.

Le laboratoire a également rappelé les données cliniques prises en compte par l'EMA (mentionnées dans l'EPAR³¹, publications fournies sans CSR) pour recommander la dose de charge à 600 mg dans l'indication concernée :

²⁹ Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the ICP-CLARITY study. JAMA. 2005;294(10):1224-1232

³⁰ Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002 Nov 20;288(19):2411-20. doi: 10.1001/jama.288.19.2411. Erratum in: JAMA. 2003 Feb 26;289(8):987. PMID: 12435254.

³¹ EMA Assessment Report - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) – clopidogrel - EMA/55817/2023 Procédure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2150 - 10/11/2022 ; disponible en ligne [*Plavix, INN - clopidogrel](#)

- deux essais contrôlés randomisés (CURRENT-OASIS-7^{32, 33}, ARMYDA-6 MI³⁴),
- une analyse post-hoc d'un essai randomisé (HORIZON-AMI)³⁵,
- des données observationnelles prospectives issues d'un registre³⁶,
- des données observationnelles issues une cohorte rétrospective de faible effectif, qui ne sera pas décrite compte-tenu du faible niveau de preuve³⁷,
- trois méta-analyses: Vyas et al. 2014³⁸, Siller-Matula et al. 2011³⁹ et Navarese et al. 2011⁴⁰. Seule la première sera décrite, compte-tenu des plus grandes faiblesses méthodologiques des deux autres :
 - Siller-Matula et al. 2011 : sur les 7 études incluses dans l'analyse, 2 étaient non randomisées et 1 seule concerne exclusivement des patients avec STEMI pris en charge par ICP (analyse post-hoc HORIZON-MI), 68% des patients inclus issus de l'analyse en sous groupes de l'essai CURRENT-OASIS-7, les autres études concernent des patients avec SCA-NSTEMI ou ICP programmée
 - Navarese et al. 2011 : populations/indications différentes (patients avec NSTEMI +/- STEMI), comparateurs différents (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel 600 mg) de la dose de charge 300 mg, et résultats d'efficacité drivés par les iP2Y12 de nouvelle génération, 25% patients sans ICP, 43% de la population est issue de l'essai CURRENT-OASIS-7

Le laboratoire n'a pas fourni de données comparatives versus ticagrelor ou prasugrel. Celles issues des études PLATO⁴¹ et TRITON-TIMI 18⁴² déjà évaluées par la Commission seront rappelées ci-après^{21, 24}.

³² CURRENT-OASIS 7 Investigators; Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):930-42. doi: 10.1056/NEJMoa0909475. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Oct 14;363(16):1585. PMID: 20818903.

³³ Mehta, Shamir R., et al. "Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial." *The Lancet* 376.9748 (2010): 1233-1243.

³⁴ Patti, G., Bárczi, G., Orlic, D., et al (2011). Outcome comparison of 600-and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(15), 1592-1599.

³⁵ Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 6;54(15):1438-46. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.021. PMID: 19796737.

³⁶ Mangiacapra, Fabio, et al. "Comparison of 600 versus 300-mg clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty." *The American journal of cardiology* 106.9 (2010): 1208-1211.

³⁷ Jung JH, Min PK, Lee SH, et al. Clopidogrel pretreatment before primary percutaneous coronary stenting in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: comparison of high loading dose (600 mg) versus low loading dose (300 mg). *Coron Artery Dis*. 2009 Mar;20(2):150-4.

³⁸ Vyas, A., Accaoui, R. E., Blevins, A., & Karrowni, W. (2014). Outcome Comparison of 600 mg versus 300 mg Loading dose of Clopidogrel for Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Postgraduate Medicine*, 126(5), 177–187. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2812>.

³⁹ Siller-Matula JM, Huber K, Christ G, et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011 Jan;97(2):98-105.

⁴⁰ Navarese EP, Verdoia M, Schaffer A, et al. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *QJM*. 2011 Jul;104(7):561-9.

⁴¹ Wallentin L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57.

⁴² Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. TRITON-TIMI 8 Trial. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.

3.2 Synthèse des données d'efficacité dans le STEMI avec ICP

3.2.1 Analyse en sous-groupe dite « étude PCI-CLARITY » de l'étude CLARITY-TIMI

Il s'agit d'une analyse d'un sous-groupe de l'essai CLARITY-TIMI 28, portant sur les 1 863 patients STEMI ayant bénéficié d'une ICP différée (post-fibrinolyse). Pour rappel, l'étude principale a déjà été évaluée par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de PLAVIX (clopidogrel) dans l'indication « Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique » (cf. avis CT du 06/06/2007)⁸.

→ Rappels de l'étude CLARITY-TIMI 28^{8,43}

Méthode

Il s'agit d'une étude de phase 3 randomisée en double-aveugle, multicentrique, contrôlée clopidogrel versus placebo, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par clopidogrel + aspirine en comparaison à l'aspirine seule chez 3 491 patients adultes < 75 ans pris en charge dans les 12 premières heures d'un STEMI par fibrinolyse, et coronarographie différée (entre 2 et 8 jours post-randomisation).

Schéma de l'étude : les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1) pour recevoir du clopidogrel (n = 1 752) ou le placebo (n = 1 739) dans les 45 minutes précédant ou suivant la fibrinolyse, et jusqu'à la réalisation d'une coronarographie (entre 48 et 192 heures post-randomisation) ou, en l'absence de coronarographie, jusqu'à J8 ou la sortie d'hospitalisation. Une coronarographie avant 48h pouvait être réalisée uniquement en cas d'indication clinique spécifique. Le suivi était de 30 jours. La randomisation a été stratifiée selon le site de l'étude. L'étude a débuté en février 2003 (1^{er} patient inclus) et s'est terminée janvier 2005.

Traitements administrés : Les patients du groupe clopidogrel ont reçu une dose de charge 300 mg puis 75 mg/jour. Tous les patients ont reçu de l'AAS (150 à 325 mg à J1, puis 75 à 162 mg/j), un agent fibrinolytique +/- héparinothérapie. L'administration d'HBPM à la place de l'HNF, d'héparine chez les patients traités par streptokinase et le choix du traitement fibrinolytique ont été à la discrétion du clinicien. Un antagoniste du récepteur GPIIb/IIIa a été autorisé seulement après réalisation de la coronarographie.

Population de l'étude : les patients étaient majoritairement des hommes (19,7% de femmes), 29,2% étaient ≥ 65 ans, 99,7% ont reçu un fibrinolytique et 80,5% une héparine. Le délai médian entre le début des symptômes ischémiques et la fibrinolyse a été de 2,7 heures (0,1–23,1). Une coronarographie a été réalisée chez 94% des patients, dans un délai moyen de 3,6 jours (77,1% entre 2 et 8 jours ; 21,0% avant 48h). La durée moyenne de traitement a été d'environ 4,5 jours dans les deux groupes.

Critère principal de jugement d'efficacité : critère composite associant occlusion de la coronaire cible (TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) flow⁴⁴ grade 0 ou 1) sur la coronarographie réalisée avant la sortie d'hospitalisation, décès toutes causes et récurrence d'IDM avant la coronarographie. Pour

⁴³ Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005 Mar 24;352(12):1179-89. doi: 10.1056/NEJMoa050522. Epub 2005 Mar 9. PMID: 15758000.

⁴⁴ TIMI flow défini ainsi :

Grade 0 : Aucune perfusion ; Grade 1 : Pénétration du produit de contraste, sans perfusion. Pas d'opacification du réseau coronaire distal à l'obstruction ; Grade 2 : Perfusion partielle (Grade 2.0 : débit lent, retard marqué de l'opacification vasculaire distale ; Grade 2.5 : Débit rapide, retard minime de l'opacification vasculaire distale) ; Grade 3 : Perfusion complète

les patients n'ayant pas eu de coronarographie, le critère principal de jugement était le décès ou la récurrence d'IDM avant J8 ou avant la sortie d'hospitalisation.

Les analyses d'efficacité reposaient sur l'utilisation d'un modèle de régression logistique prenant en compte les covariables suivantes : le type de fibrinolytique administré, le type d'héparine initiale, la localisation de l'infarctus.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés :

1. Electrocardiographique : normalisation du segment ST 180 min après la 1^{ère} dose de traitement
2. Angiographique : récurrence d'une occlusion de la coronaire cible (TIMI Flow Grade 0 ou 1) sur la coronarographie avant sortie d'hospitalisation
3. Clinique : critère composite associant décès, récurrence d'IDM, récurrence d'ischémie myocardique (sévère ou requérant une revascularisation) au moment de la coronarographie réalisée avant sortie d'hospitalisation, ou en l'absence de coronarographie, à J8 ou à la sortie d'hospitalisation.

Résultats

Critère principal de jugement

Quinze pour cent (15,0%) des patients du groupe clopidogrel et 21,7% du groupe placebo ont eu un événement du critère composite principal, soit **une réduction absolue du risque de 6,7% et une réduction relative du risque de 36% en faveur du clopidogrel (IC95% [24 – 47], p<0,001). Cet effet était essentiellement lié à une diminution du risque de nouvelle occlusion de la coronaire cible (0,59, IC95% [0,48– 0,72], p<0,001). Aucune différence n'a été observée sur la mortalité totale ni sur la récurrence d'infarctus (Tableau 2).**

Tableau 2 : Etude CLARITY-TIMI : résultats pour le critère principal de jugement (population ITT)

	clopidogrel (n=1 752)	placebo (n=1 739)	RRR (95% IC)	p
Critère de jugement principal composite	262 (15,0%)	377 (21,7%)	0,64 [0,53 – 0,76]	p<0,001
Mortalité totale	45 (2,6%)	38 (2,2%)	1,17 [0,75 – 1,82]	NS
Récurrence d'infarctus	44 (2,5%)	62 (3,6%)	0,70 [0,47 – 1,04]	NS
Nouvelle occlusion (coronarographie)	192 (11,7%)	301 (18,4%)	0,59 [0,48 – 0,72]	p<0,001

Critères secondaires de jugement hiérarchisés

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes clopidogrel et placebo pour le critère électrocardiographique, interrompant l'analyse des critères hiérarchisés suivants.

Analyse en sous-groupe de l'étude CLARITY-TIMI 28 (dite « étude PCI-CLARITY »)²⁹

Les résultats présentés ci-dessous sont uniquement issus de la publication. Aucun CSR faisant état de ces résultats n'a été fourni par le laboratoire.

Méthode

La population de l'étude provient d'une sous-population de l'étude CLARITY-TIMI-28. Cette analyse en sous-groupe est dite pré-spécifiée dans l'EPAR et la publication de l'étude mais **elle n'est pas mentionnée dans le protocole ni dans le plan d'analyses statistiques de l'étude principale CLARITY-TIMI 28**. Aucun calcul formel de la taille de l'échantillon n'a été effectué.

L'analyse a porté sur le sous-groupe de 1 863 (53,4%) patients ayant eu une ICP parmi les 3 491 patients inclus dans CLARITY-TIMI 28. Dans ce sous-groupe, 933 (50,1%) patients avaient été randomisés au préalable pour recevoir clopidogrel et 930 (49,9%) un placebo. **L'indication d'ICP (définissant le sous-groupe) était laissée au choix de l'investigateur après la randomisation ; la réalisation d'une ICP n'était donc pas un critère de stratification de la randomisation.**

Traitements reçus

Les patients (n=1 863) avaient été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir, lors de la fibrinolyse et jusqu'à la coronarographie :

- Groupe **clopidogrel prétraitement (n=933)** : dose de charge 300 mg puis 75 mg/j voie orale. A noter, selon le protocole, la coronarographie était réalisée plus de 24 heures après la fibrinolyse (2 à 8 jours après administration du traitement à l'étude) et les patients inclus avaient moins de 75 ans : **la posologie de la dose de charge initiale n'est donc pas conforme à celle de 600 mg désormais recommandée par l'AMM dans ces populations (cf. RCP).**
- Groupe **placebo (n = 930)**

Dans les deux groupes, en cas d'angioplastie + stent, il y avait une levée de l'aveugle et un traitement par clopidogrel (dose de charge 300 mg, puis 75 mg/j) était administré au moment de l'intervention. L'administration d'un antagoniste du récepteur GPIIb/IIIa était permise uniquement après coronarographie, sauf indication clinique.

Population de l'étude

L'âge ≥ 65 ans concernait 26,9% des patients dans le groupe placebo vs 29,6% dans le groupe clopidogrel). Tous ont reçu un fibrinolytique, 99% des patients ont reçu de l'ASA et 89% une héparinothérapie. Environ un tiers des patient a reçu un antagoniste du récepteur GPIIb/IIIa (31,1% groupe clopidogrel, 33,5% groupe placebo) lors de l'ICP, et **plus de 95% des patients ont eu une pose de stent** (95,2% groupe clopidogrel versus 95,1% groupe placebo). Dans les deux groupes, une dose de charge d'une thiéno-pyridine a été administrée en ouvert chez 77,6% des patients au moment de l'ICP, et chez près de 90 % en entretien après l'ICP.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes, à l'exception d'une **ICP plus tardive dans le groupe clopidogrel (3,2 jours vs 2,9 jours)**, et d'une **perméabilité de la coronaire cible avant ICP (TIMI flow grade 2 ou 3)** de 86,9% dans le groupe clopidogrel vs 80,8% dans le groupe placebo. Après ICP, elle était de 99% dans les deux groupes.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était un critère composite associant décès cardiovasculaire, récurrence d'IDM⁴⁵ ou AVC, entre l'ICP et jusqu'à J30 post-randomisation. Les analyses d'efficacité ont reposé sur l'utilisation d'un modèle de régression logistique prenant en compte les covariables suivantes : le groupe de traitement, le type de fibrinolytique administré, le type d'héparine initiale, la localisation de l'infarctus et un score de propension pour l'ICP.

⁴⁵ Une récurrence d'IDM dans les 24 heures post-ICP était définie selon l'un des critères suivants : (1) : CK-MB (ou CK totale si absence de donnée) ≥ 3 fois la limite normale supérieure (LNS) et, si CK-MB (ou CK totale) avant ICP ≥ LNS : augmentation >50% par rapport à la valeur antérieure et documentation d'une diminution des CK-MB (ou CK totale) avant la récurrence d'IDM suspectée, (2) apparition d'une onde Q significative ≥ deux dérivations contiguës, (3) données en faveur d'un SCA considéré distinct du SCA initial.»

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires (sont considérés comme exploratoires et non décrits dans cet avis.

Résultats

Les résultats ont suggéré la supériorité d'un prétraitement par clopidogrel avant ICP par rapport au clopidogrel débuté au moment de l'ICP sur l'incidence du critère principal composite : 3,6 % vs 6,2 % (ORa = 0,54, IC95% [0,35 ; 0,85], p = 0,008).

Le bénéfice du prétraitement par clopidogrel était cohérent pour chaque composant du critère d'évaluation combiné (mortalité cardiovasculaire : ORa=0,49, IC95% [0,24-1,03], récurrence d'IDM : ORa= 0,60 [IC95% [0,33-1,11], AVC : ORa=0,35, IC95% [0,11-1,11]).

3.2.1.2 Etude CREDO

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique (USA + Canada), dont l'objectif était de démontrer, chez **des patients adultes ayant une cardiopathie ischémique symptomatique avec indication d'ICP**, la supériorité en termes de prévention des événements vasculaires et de la mortalité toutes causes :

1. d'une dose de charge de clopidogrel 300 mg en prétraitement d'une ICP versus une thérapie dite standard de clopidogrel sans dose de charge, à 28 jours, en association à l'aspirine ;
2. d'une double AAP aspirine + clopidogrel versus aspirine + placebo, à 1 an.

Parmi les principaux critères de non-inclusion, une élévation persistante du segment ST dans les 24h précédant la randomisation, l'administration d'un fibrinolytique < 24h ou d'un antagoniste du récepteur GPII/bIIIa (sauf abciximab) dans les 7 jours précédents la randomisation ou planifiée, un traitement au long cours par anticoagulation ou AINS.

La randomisation a été stratifiée selon le site de l'étude. La durée de la phase randomisée, en double aveugle, était de 365 jours. La taille de l'échantillon a été planifiée de manière à obtenir une puissance statistique suffisante pour l'analyse d'un critère composite à 1 an, associant décès toutes causes, infarctus du myocarde (+/- onde Q), AVC, ou toute revascularisation (critère secondaire « clé » d'après le protocole). Un taux d'événements de 20% dans le groupe contrôle était attendu. Afin d'obtenir une puissance de 80 % pour mettre en évidence une réduction de 25 % (20 % vs 15 %), au risque alpha bilatéral de 0,05, 1 814 patients devaient être inclus. La taille de l'échantillon a été majorée de 10 % afin de tenir compte des patients perdus de vue, soit 2 000 patients randomisés.

L'étude a débuté le 24/06/1999 (1^{er} patient inclus), la date d'extraction des données a eu lieu le 27/09/2002 et le CSR est daté du 06/09/2006.

Traitements reçus

Un total de 2 116 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir (voie orale) :

- Groupe clopidogrel (n = 1 053) : clopidogrel 300 mg dose de charge, 3 à 24h avant ICP, puis 75 mg administré au moment de la procédure (+/- 1 h), puis 75 mg/j pendant 12 mois ;
- Groupe placebo (n = 1 063) : placebo 3 à 24h avant ICP, puis clopidogrel 75 mg administré au moment de la procédure (+/- 1 h), puis 75 mg/j pendant 28 jours puis placebo jusqu'à 12 mois.

Les deux groupes ont reçu un traitement par aspirine 325 mg *per os* puis 325 mg/j pendant 28 jours, puis 81 à 325 mg/jour (posologie déterminée par l'investigateur) jusqu'à 365 jours après randomisation.

Au moment de la randomisation, un traitement par antagoniste du récepteur GPIIb/IIIa administré au moment de l'ICP pouvait être planifié pour 20% des patients (abciximab). Cette classe thérapeutique a été permise ensuite en thérapie de sauvetage *per procedure*, à la discrétion de l'investigateur.

Population de l'étude

La poursuite du traitement et le suivi étaient équilibrés au sein des deux groupes de traitement à 28 jours (89,7% des patients ITT) et à 365 jours (61,8%).

Sur les 2 116 patients de la population ITT, 298 (14,1%) n'ont pas eu d'ICP ; 1 815 (85,8%) patients ont alors été inclus dans la population PP (placebo : n=900 ; clopidogrel : n=915)⁴⁶.

L'âge moyen était de 61,5 ans (groupe clopidogrel) et 61,8 ans (groupe placebo), 42,2% des patients avaient ≥ 65 ans, 71,4 % étaient des hommes, 88,8% caucasiens, 15,2% des patients avaient un poids ≤ 70 kg. Les principales caractéristiques des patients, démographiques, antécédents médico-chirurgicaux cardiovasculaires, indications de l'ICP et liées à l'ICP (nombre et sévérité des lésions, traitement réalisé), ont été comparables entre les 2 groupes, bien que les antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa (préspécifié lors de la randomisation ou en thérapie de sauvetage) étaient plus volontiers administrés dans le groupe clopidogrel (47,4% vs 43,3%). **L'indication d'ICP initiale était l'angor instable (52,8%), l'angor stable et l'ischémie silencieuse (32,8%), et l'IDM récent (13,7%).** La pose de stent lors de l'ICP initiale a été réalisée chez 1 615 (89,0%) patients de la population PP. La durée moyenne entre la dose de charge administrée et l'ICP était de **9,8 h (51% des patients entre 3 et 6 h avant ICP)**.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était un critère composite associant décès toutes causes, IDM (avec ou sans onde Q) ou revascularisation urgente du vaisseau cible, jusqu'à **28 jours** après randomisation (analyse PP).

Le critère de jugement secondaire clé était un critère composite associant décès toutes causes, IDM (avec ou sans onde Q), AVC, ou toute revascularisation (définie comme toute intervention coronarienne, y compris ICP ou pontage aorto-coronarien, et/ou toute intervention artérielle périphérique), jusqu'à **365 jours** après randomisation (analyse ITT).

Les critères additionnels étaient les suivants :

- Critère composite : décès toutes causes et IDM (+/- onde Q), à J28 et J365
- Critère composite : décès toutes causes, IDM (+/- onde Q), et AVC à J28 et J365
- Critère composite : décès toutes causes, IDM (+/- onde Q), et revascularisation du vaisseau cible à J365
- Composants individuels du critère composite incluant décès toutes causes, IDM (+/- onde Q), AVC, revascularisation (urgente ou non du vaisseau cible ou toute revascularisation), à J28 et J365

Les critères de jugement ont été analysés sans contrôle du risque alpha global.

⁴⁶ La population dite en intention de traiter (ITT) concernait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement. La population per protocole (PP) concernait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant bénéficié d'une ICP dans le groupe auquel ils ont été randomisés, sans violation du protocole.

Résultats sur le critère de jugement principal (à 28 jours)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre un prétraitement par clopidogrel dose de charge 300 mg administré 3 à 24h avant ICP et l'absence de dose de charge de clopidogrel sur le critère composite principal à 28 jours associant décès toutes causes, IDM (+/- onde Q) ou revascularisation urgente du vaisseau cible : 6,8% (clopidogrel) vs 8,3% (placebo) ; RRR= 18,5% ; IC95% [-14,2 ; 41,8] ; p=0,23. Les résultats dans la population ITT ont été similaires.

Résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité et additionnels

Les résultats à 12 mois suggèrent qu'un traitement à long terme par clopidogrel :

- N'est pas supérieur au placebo sur le critère secondaire clé composite associant décès toutes causes, IDM (+/- onde Q), AVC, ou toute revascularisation : 26,8 % (placebo) vs 28,0 % (témoin) (RRR : 5,0% ; IC95% [-11,8 ; 19,3]),
- Réduit de 26,9 % le risque combiné de décès toutes causes, IDM (+/- onde Q), et AVC : 8,5 % vs 11,5 % (IC95% [3,9 ; 44,4]) (exploratoire en l'absence de contrôle du risque alpha global).

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur les autres critères additionnels d'efficacité (exploratoires).

3.2.1 Etudes évaluant une dose de charge de 600 mg de clopidogrel avant ICP

Il s'agit des données mentionnées dans l'EPAR, rapportées par le laboratoire. Seules les publications sont disponibles, aucun CSR n'a été fourni par le laboratoire.

3.2.1.1 Essai CURRENT-OASIS-7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*)

Il s'agit d'un essai de phase 3 multicentrique randomisé, réalisé entre 2006 et 2009, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de différents schémas posologiques de clopidogrel et aspirine, en termes de prévention des événements majeurs cardio-vasculaires et de la thrombose de stent, à 30 jours, **chez 25 086 patients (âge moyen 61 ans) avec angor instable, NSTEMI ou STEMI (29,2%) et adressés pour ICP dans les 72 heures post-randomisation.**

Le schéma de l'essai suivait un plan factoriel 2x2 :

- Les patients inclus ont été randomisés (stratification selon le centre) en double aveugle pour recevoir soit un traitement à double dose de clopidogrel, soit le traitement à dose standard.
- Sur la deuxième composante du plan factoriel, les patients ont été randomisés en ouvert au sein de chaque groupe pour recevoir soit une dose élevée soit une dose faible d'aspirine.

Les posologies étaient les suivantes :

- **Clopidogrel :**
 - Groupe « double dose » : dose de charge 600 mg à J1, 150 mg/j de J2 à J7 puis 75 mg/j. **A noter que ce schéma posologique n'est pas conforme à l'AMM actuelle qui recommande une dose de 75 mg/j dès J2.**
 - Groupe posologie standard : dose de charge 300 mg à J1 puis 75 mg/j.
- **Aspirine :**
 - Dose élevée : dose de charge $\geq$ 300 mg à J1, puis 300-325 mg/j,

- Dose faible d'aspirine : dose de charge ≥ 300 mg à J1, puis 75-100 mg/j.

Parmi les patients inclus, 99% (n=24 835) ont eu une coronarographie et **69% (n=17 263) une ICP** (délai médian 30 min en cas de STEMI, 95% ont eu la pose de stent).

Résultats de l'analyse principale à 30 jours

A J30, il n'a pas été mise en évidence de différence significative sur le critère de jugement principal composite (décès cardiovasculaires, IDM ou AVC) :

- Entre les deux groupes clopidogrel double dose/dose standard : 4,2% groupe clopidogrel 600/150/75 mg vs 4,4% groupe clopidogrel 300/75/75 mg (RR : 0,94, IC95% [0,83-1,06], p = 0,30),
- Entre les deux groupes aspirine dose élevée/dose faible.

A noter que les tests d'interaction réalisés suggèrent :

- L'absence d'hétérogénéité de l'effet du traitement par clopidogrel à double dose vs dose standard sur le critère principal entre les sous-groupes STEMI vs NSTEMI (p-interaction = 0,61).
- Une hétérogénéité de l'effet du traitement par clopidogrel à double dose vs dose standard sur le critère principal selon la réalisation d'une ICP ou non (p-interaction = 0,03), (interaction qualitative).

S'agissant du risque hémorragique, il a été observé dans le groupe clopidogrel 600/150/75 mg en comparaison au groupe clopidogrel 300/75/75 mg :

- Une augmentation des saignements majeurs selon la définition retenue dans l'étude⁴⁷ (critère principal de tolérance) : 2,5% vs 2,0% (RR : 1,24, IC95% [1,05-1,46]),
- Une augmentation des saignements majeurs selon les critères TIMI⁴⁸ : 1,7% vs 1,3% (RR : 1,26, IC95% [1,03-1,54]).

Résultats de l'analyse en sous-groupes prédéfinie chez les patients (NSTEMI ou STEMI) avec ICP

Dans le sous-groupe de patients ayant eu une ICP qui représentaient 69% des patients inclus dans l'étude (n=8 560 groupe double dose clopidogrel ; n=8 703 groupe dose standard ; âge moyen 61 ans ; 12,7% ≥ 75 ans ; **36,9% STEMI**)⁴⁹, il a été observé :

- Une incidence du critère composite principal (décès cardiovasculaires, IDM ou AVC) à J30 plus faible dans le groupe double dose clopidogrel que dans le groupe dose standard : 3,9% vs 4,5 % (HRa : 0,86, IC95% [0,74-0,99], p = 0,039). Cette différence était principalement attribuable à un taux plus faible d'IDM ; les taux de décès cardiovasculaire et d'AVC étaient similaires dans les deux groupes.
- A noter une interaction entre les deux effets du plan factoriel 2x2, avec une hétérogénéité-de l'effet selon la dose d'aspirine (selon le test d'interaction).

⁴⁷ Définis selon l'étude : « saignement sévère (fatal ou avec perte Hb ≥ 5 g/dL, ou hypotension artérielle justifiant des inotropes, ou nécessitant une intervention chirurgicale (autre qu'une réparation du site vasculaire), ou hémorragie intracrânienne symptomatique, ou nécessitant une transfusion ≥ 4 culots globulaires ou de sang total équivalent) ou autres saignements majeurs : entraînant une incapacité significative, Hémorragie intraoculaire avec perte visuelle notable, ou saignement nécessitant une transfusion de 2 ou 3 culots globulaires ou de sang total équivalent. »

⁴⁸ « Tout saignement intracrânien, hémorragie létale, tamponnade, ou toute hémorragie cliniquement manifeste (y compris sur les examens d'imagerie) associé à une chute de l'hémoglobine > 5 g/dL par rapport à la valeur de base (prenant en compte l'effet des transfusions : une unité de concentrés de globules rouges (ou 3% d'hématocrite) est considérée équivalente à une baisse de 1 g/dL d'hémoglobine. »

⁴⁹ Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox incluant des variables pour le groupe de traitement, stratifié selon le diagnostic à l'admission (NSTEMI ou STEMI), la dose d'aspirine, et un score de propension pour l'ICP

- Incidence des hémorragies majeures :
 - Selon la définition retenue dans l'étude : plus élevée dans le groupe double dose de clopidogrel vs dose standard (1,6 % vs 1,1 % ; Hra : 1,41, IC95% [1,09-1,83]), et similaire pour les deux posologies d'aspirine (interaction non significative).
 - Selon la classification TIMI : l'incidence des hémorragies graves et majeures était de 1,0% dans le groupe double dose vs 0,7% dose standard (HR : 1,36, IC95% [0,97-1,90]). L'incidence des hémorragies fatales, intracrâniennes, et liées à un pontage aorto-coronarien sont apparues similaires dans les 2 groupes.

Ces résultats exploratoires suggèrent qu'un traitement par clopidogrel dose de charge 600 mg puis 150 mg/j (J2-J7) puis 75 mg/jour dès J8, pourrait être plus efficace que le traitement à posologie standard pour réduire les événements ischémiques dans le sous-groupe de patients avec SCA et ICP, mais serait associé à un risque plus élevé d'hémorragies majeures. **Néanmoins, ces résultats ne sont pas extrapolables à la population de l'indication d'AMM évaluée :**

- La posologie d'entretien dans le groupe double dose est non conforme à l'AMM (150 mg/j de J2 à J7 au lieu de 75 mg/j dès J2), ce qui est une limite majeure,
- Les patients STEMI ne représentaient que 36,9% des patients du sous-groupe avec ICP.

De plus, bien que cette analyse en sous-groupe ait été pré-spécifiée, elle présente d'importantes limites méthodologiques qui limitent fortement la robustesse des résultats :

- celle-ci a été réalisée à titre exploratoire, sans gestion du risque alpha,
- l'ICP reste un événement post-randomisation. Malgré l'utilisation d'un score de propension réalisé, un biais de confusion résiduel ne peut être exclu,
- le test d'interaction de l'effet sur le critère de jugement principal pour ce sous-groupe, selon qu'une ICP ait été ou non réalisée était statistiquement significatif au seuil conventionnel d'erreur de type 1 de 0,05, mais ne remplissait pas le critère prédéfini dans le protocole de 0,01. Les résultats de cette analyse ne peuvent donc uniquement qu'être générateurs d'hypothèses.
- une interaction entre les deux effets du plan factoriel 2x2, dont l'interprétation et la portée des résultats sont très limitées compte-tenu des limites majeures de l'étude.

3.2.1.2 Essai ARMYDA-6 MI (*Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty – Myocardial Infarction*)

Il s'agit d'un essai européen multicentrique, randomisé, en double-aveugle, dont l'objectif était **de comparer l'efficacité et la sécurité d'une dose de charge 600 mg vs 300 mg de clopidogrel en prétraitement d'une ICP primaire chez 201 patients avec STEMI < 12 heures**. La thromboaspiration et l'utilisation d'inhibiteur de GpIIb/IIIa étaient à la discrétion de l'opérateur. Le clopidogrel a été poursuivi à 75 mg/j avec l'aspirine. Une ICP de sauvetage après fibrinolyse, un choc cardiogénique, une thrombopénie < 70 000/mm³ étaient des critères de non-inclusion.

Une dose de charge 600 mg (n = 103) vs 300 mg (n = 98) de clopidogrel en prétraitement d'une ICP primaire pour STEMI :

- a été associée à une réduction de la taille de la nécrose définie par l'AUC des enzymes cardiaques à 72h post-ICP : troponine-I 255 ng/mL [IQR : 130 - 461] vs 380 ng/mL [IQR : 134 - 1406], p < 0,0001 ; et CK-MB 2,070 ng/ml [IQR : 815 - 2,847] vs 3,049 ng/ml [IQR : 1,050 - 7,031], p < 0,0001 (critère de jugement principal) ;
- suggère une amélioration des résultats angiographiques (incidence du score *TIMI flow* de grade < 3 après ICP : 5,8% vs 16,3%) ; de la FeVG en sortie d'hospitalisation (52,1 ± 9,5% vs 48,8 ± 11,3%) et une réduction de l'incidence des MACE (décès, récurrence IDM, revascularisation du

vaisseau cible, AVC) à J30 (5,8% vs 15,0%) (critères de jugement secondaires, sans contrôle du risque α global).

L'incidence des saignements majeurs à 1 mois est apparue similaire dans les 2 groupes (1,9% dans le groupe 600 mg vs 2,0% dans le groupe 300 mg), et des complications au point de ponction (2,9% vs 3,1%). Les saignements mineurs hors point de ponction étaient de 7,8% dans le groupe 600 mg versus 6,1% dans le groupe 300 mg.

Parmi les limites de l'étude, outre l'effectif de la population incluse, le critère principal de jugement (critère intermédiaire biologique) n'apparaît pas pertinent cliniquement et les critères secondaires sont considérés exploratoires en l'absence de gestion du risque α global.

3.2.1.3 Analyse post-hoc de l'étude HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*)

Il s'agit d'une analyse post-hoc de l'étude HORIZONS-AMI ayant pour objectif de **comparer l'effet d'une dose de charge 600 mg versus 300 mg administrée avant coronarographie**, associée à la poursuite du clopidogrel 75 mg/j pendant au moins 6 mois, sur l'incidence des saignements majeurs et des événements cardiovasculaires majeurs à 30 jours, chez 3 311 patients avec **STEMI <12 h bénéficiant d'une ICP primaire** (groupe 300 mg : n = 1 153 ; groupe 600 mg : n = 2 158).

L'essai HORIZONS-AMI est un essai randomisé multicentrique en ouvert, en plan factoriel 2x2, dans lequel 3 602 patients avaient été randomisés pour recevoir :

- soit de la bivalirudine,
- soit de l'héparine non fractionnée + inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa.

La randomisation avait été stratifiée selon la dose de charge de clopidogrel administrée, 300 mg, 600 mg ou ticlopidine.

Le critère principal de jugement était le NACE (*Net Adverse Clinical Events*) mesuré à J30 : critère composite associant MACE (décès toute cause, nouvel IDM, revascularisation du vaisseau cible pour ischémie et AVC) et saignements majeurs sans lien avec un pontage aorto-coronarien.

En analyse multivariée, la dose de charge de 600 mg en comparaison à la dose de charge 300 mg a été un facteur prédictif indépendant de l'absence de MACE à J30 (HR : 0,72, IC95% [0,53-0,98], p = 0,04), mais pas des saignements majeurs (HR : 0,87, IC95% [0,66–1,14], NS). Un score de propension a aussi été utilisé, et les résultats étaient cohérents.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence :

- l'essai visait à tester l'effet de 2 interventions (bivalirudine et héparine non fractionnée associée à un inhibiteur du récepteur GPIIb/IIIa) et non celui du clopidogrel dont l'analyse de l'effet repose sur des modèles
- la dose de clopidogrel de 300 mg ou 600 mg était un facteur de stratification de la randomisation des 2 interventions, mais elle n'a donc pas été randomisée (laissée au choix de l'investigateur). Malgré une analyse multivariée et une analyse basée sur un score de propension, des facteurs de confusion résiduels ne sont pas exclus.
- il s'agit donc de résultats qui ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

3.2.1.4 Données observationnelles prospectives

Il s'agit d'une étude monocentrique publiée en 2010 prospective issue d'un registre Belge, incluant 255 patients STEMI pris en charge par ICP primaire ayant reçu une dose de charge de clopidogrel 600 mg

(n = 157) ou 300 mg (n = 98). Dans le groupe dose de charge 600 mg, il a été observé une incidence moindre de TIMI *flow* de grade 0 ou 1 après l'ICP (22% vs 35%, OR : 0,64, IC95% [0,43-0,96]) et de phénomène de *no-reflow* (5% vs 12%, OR : 0,38, IC95% [0,15-0,98]) que dans le groupe 300 mg. La survie sans MACE à 1 an a été supérieure dans le groupe 600 mg (HRa : 0,57, IC95% [0,33 - 0,98]).

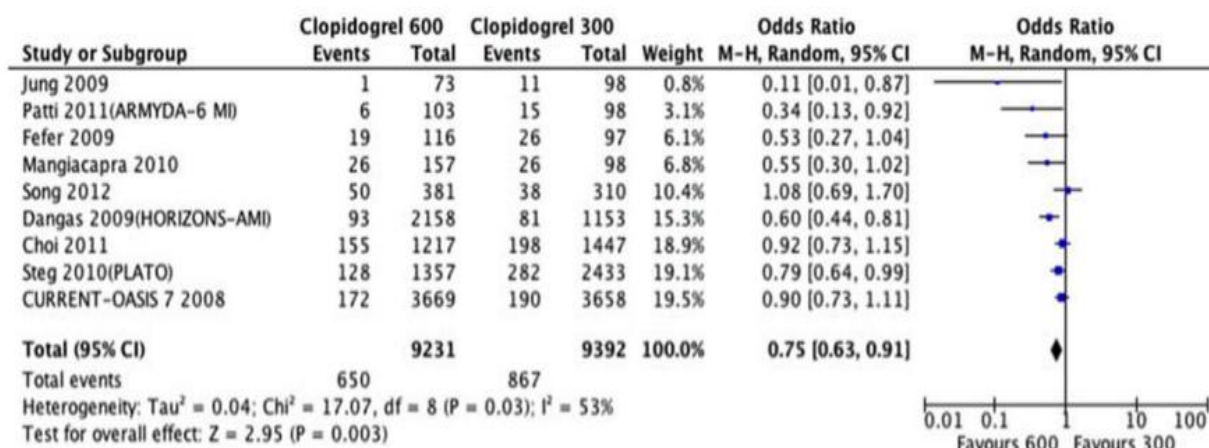
3.2.1.5 Méta-analyse de Vyas et al. (2014)

Il s'agit d'une méta-analyse d'essais contrôlés et d'études observationnelles dont l'**objectif était de comparer une dose de charge de clopidogrel à 600 mg versus 300 mg chez des patients avec STEMI + ICP primaire**. Le critère principal d'efficacité était les MACE et le critère principal de tolérance était le saignement majeur. Un modèle à effets aléatoires a été appliqué, et les rapports de cotes (OR) ont été calculés selon la méthode de Mantel-Haenszel.

Au total, 9 études (18 623 patients) ont été incluses dans l'analyse d'efficacité, dont les 4 études présentées ci-dessus. La durée moyenne du suivi était de 8 mois. Quatre études étaient éligibles pour l'analyse de tolérance.

Le risque de MACE est apparu plus faible avec une dose de charge de 600 mg qu'avec une dose de charge de 300 mg (7,0 % [650/9231] versus 9,2 % [867/9392] ; OR : 0,75, IC95% [0,63-0,91]), en suggérant l'absence d'augmentation des saignements majeurs avec la dose la plus élevée (2,5 % [89/3551] versus 2,3 % [63/2796]; OR : 0,84, IC95% [0,60-1,16]) (Figure 2).

Figure 2 : MACE. Figure issue de la publication de l'étude Vyas et al., 2014³⁸



La méta-analyse concerne exclusivement des patients avec STEMI + ICP en rapport avec l'extension d'indication évaluée. Les résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence compte-tenu de l'inclusion de données observationnelles et issues de sous-groupes d'essais randomisés, et de la mise en évidence d'une hétérogénéité entre études (I² > 50%).

3.2.2 Etudes comparatives clopidogrel versus iP2Y12 de nouvelle génération (évaluées dans des précédents avis de la Commission)

3.2.2.1 Etude TRITON-TIMI 38 : comparaison prasugrel vs clopidogrel²⁴

L'étude de phase 3 TRITON-TIMI 38 (*Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel thrombolysis in myocardial Infarction*)-38, est une étude de supériorité randomisée en double aveugle comparant prasugrel (dose de charge 60 mg, puis 10 mg/j) et clopidogrel (**dose de charge 300 mg, puis 75 mg/j**), tous deux en association à l'aspirine (dose de charge 75 à 325 mg per os ou 250 à 500 mg IV, puis 75 à 162 mg/j), après un suivi médian d'au moins

12 mois de traitement, chez 13 608 patients **avec SCA et indication d'ICP, dont 3 534 STEMI (26%, dont près d'un tiers des STEMI > 12h après l'apparition des symptômes)**.⁵⁰ La randomisation a été stratifiée selon le type de SCA (angor instable et NSTEMI ou STEMI).

La moyenne d'âge était 61 ans et 13 % avaient plus de 75 ans. Les patients à risque hémorragique (antécédents d'AVC hémorragique ou AVC ischémique récent notamment) étaient exclus de l'étude.

Le critère primaire de jugement était le délai entre la randomisation et la survenue du premier des événements suivants : décès cardiovasculaire, IDM non-fatal ou AVC non-fatal (critère composite). Le critère clé de tolérance était le taux de saignements majeurs.

Dans l'ensemble de la population, l'association prasugrel + aspirine a été supérieure au clopidogrel + aspirine sur le critère composite principal : 9,4% vs 11,5% (RR=0,812; IC95% [0,732 – 0,902], p<0,001) après un suivi médian de 15 mois de traitement. Cet effet a été essentiellement lié à une réduction du risque de survenue d'un infarctus du myocarde non fatal (7,0% avec prasugrel et 9,1% avec clopidogrel, p<0,001). Chez les patients ayant bénéficié de la pose d'une endoprothèse, les thromboses de stent ont été moins fréquentes sous prasugrel que sous clopidogrel.

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes sur la mortalité de cause cardiovasculaire ou toute cause dans les trois populations (population globale, STEMI et NSTEMI). Dans le sous-groupe des patients STEMI, les résultats étaient homogènes sur le critère composite principal : 9,8% dans le groupe prasugrel vs 12,2% clopidogrel (RR = 0,793 ; IC95% [0,649 - 0,968] ; p = 0,019).

L'incidence des saignements majeurs (critères TIMI)⁵⁰ sans rapport avec un pontage coronarien, incluant les saignements engageant le pronostic vital ou fatals, ainsi que l'incidence des saignements mineurs (critères TIMI) ont été significativement plus élevées chez les sujets traités par prasugrel que par clopidogrel dans la population globale des SCA (majeurs : 2,2% vs et 1,7% ; mineurs : 2,4% vs 1,9%) et dans la population AI/NSTEMI (majeurs : 2,2% vs et 1,6% ; mineurs : 2,3% vs 1,6%). Il n'y avait pas de différence significative observée dans la population STEMI : majeurs : 2,2% vs 2,0% ; mineurs : 2,7% vs 2,6%.

A noter que dans la population globale, **le surrisque hémorragique a été observé chez les patients ≥ 75 ans et ceux dont le poids est < 60 kg. Chez les patients avec antécédent d'AVC/AIT, le rapport bénéfice risque de prasugrel a été défavorable.**

Au total, un bénéfice clinique supplémentaire attribuable à l'association prasugrel + aspirine apparaissant modeste par rapport à l'association aspirine + clopidogrel, portant sur la réduction d'incidence d'IDM mais sans démonstration d'effet sur la mortalité (cardiovasculaire ni globale), et associé à un risque d'hémorragie grave accru. Il existe notamment un surrisque hémorragique chez les sujets de petits poids < 60 kg (Cf. RCP) et ceux ≥ 75 ans (« L'utilisation d'EFIENT chez les patients ≥ 75 ans n'est généralement pas recommandée [...] », d'après le RCP), avec une contre-indication en cas d'antécédent d'AVC/AIT.

⁵⁰ Note. La dose de charge devait être administrée après la randomisation et avant la fin de la procédure d'angioplastie (c'est-à-dire moins d'une heure après la sortie de la salle de cathétérisme). La dose de charge pouvait être administrée :

- chez les patients UA/NSTEMI ou STEMI de plus de 12h : dès qu'une angiographie permettait de connaître l'anatomie coronaire ;
- chez les patients STEMI de moins de 12h ou chez les patients dont l'anatomie coronaire était déjà connue : dès que l'angioplastie était envisagée.

L'ICP devait être réalisée immédiatement après la randomisation ou à n'importe quel moment au cours des 28 heures suivant la dose de charge et avant la première dose d'entretien. La dose d'entretien devait être administrée 20 à 28 heures après la dose de charge.

Le temps médian entre la survenue des premiers symptômes et la randomisation a été de 28 heures. La médiane du délai entre les premiers symptômes et l'administration de la dose de charge a été de 4,5 heures (prasugrel) et 4,6 heures (clopidogrel) pour les patients STEMI dont le début des symptômes datait de moins de 12 heures ; et de 48,2 heures (prasugrel) et 47,9 heures (clopidogrel) pour les patients STEMI dont le début des symptômes datait de plus de 12 heures.

A noter néanmoins que la portée de ces résultats est limitée par les éléments suivants :

- Dans le groupe comparateur, la dose de charge de clopidogrel était de 300 mg tandis que le RCP de PLAVIX (clopidogrel) recommande une dose de charge de 600 mg sauf chez les patients < 75 ans et ceux ayant bénéficié d'une fibrinolyse dans les 24h
- Seuls 26% de patients avaient un STEMI et les données dans cette population sont issues d'un sous-groupe.

3.2.2.1 Etude PLATO : comparaison ticagrelor vs clopidogrel²¹

L'étude de phase 3 PLATO (*PLATelet inhibition and Patients Outcomes*) est une étude de supériorité, randomisée en double-aveugle, comparant le ticagrelor (dose de charge 180 mg, dose d'entretien 90 mgx2/j) au clopidogrel (dose de charge 300 mg sauf si le patient recevait déjà ce traitement qui était alors poursuivi sans dose de charge, puis 75 mg/j), tous deux en association à l'aspirine (dose de charge 325 mg en l'absence de traitement antérieur, puis 75 à 100 mg/j). Une dose supplémentaire d'un inhibiteur du récepteur P2Y12, 300 mg de clopidogrel à la discrétion de l'investigateur, ou 90 mg de ticagrelor en cas d'ICP réalisée plus de 24h après la randomisation, était administrée au moment de l'ICP.⁵¹

Au total 18 624 patients hospitalisés pour un angor instable (17%), NSTEMI à risque modéré à sévère (43%) ou **STEMI (38%)** depuis moins de 24h ont été inclus. L'âge médian était 62 ans (15% > 75 ans). Une coronarographie a été effectuée chez 81,5% des patients ; **61% ont alors eu une ICP** avec pose d'un stent pour 60% d'entre eux et 10% ont eu un pontage aorto-coronarien.

Parmi les critères d'exclusion, on note une fibrinolyse prévue ou réalisée dans les 24 heures précédant la randomisation, un risque élevé de bradycardie, la prise concomitante d'un médicament susceptible d'interagir avec le CYP3A.

Dans le groupe ticagrelor, l'incidence du critère de jugement principal composite (décès de cause cardiovasculaire, IDM non-fatal, ou AVC non-fatal) était réduite par rapport au groupe clopidogrel, avec une réduction absolue en faveur du ticagrelor de 1,9% à 12 mois (9,8% versus 11,7% ; RR = 0,84 ; IC95% [0,77 ; 0,92], p < 0,001).

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, une réduction de l'incidence de chacun des événements du critère de jugement principal avec le ticagrelor a également été démontrée sauf pour les AVC (différence non significative). La réduction de la mortalité toutes causes dans la population globale de l'étude n'était pas démontrée compte tenu de l'approche utilisée pour prendre en compte la multiplicité des comparaisons. Chez les patients ayant bénéficié de la pose d'une endoprothèse, les thromboses de stent ont été moins fréquentes sous ticagrelor que sous clopidogrel. Ces résultats ont été observés, en plus des traitements habituels et en association à l'aspirine, pour une durée de traitement comprise entre 6 et 12 mois, la moitié des patients ayant reçu au moins 9 mois ce traitement.

Bien que l'étude ait inclus des patients hétérogènes, avec un risque d'événements différent et donc requérant une prise en charge différente (en termes de procédure et de coprescriptions médicamenteuses notamment), la plupart des analyses en sous-groupes ont été concordantes avec celles dans la population globale. **Les résultats étaient notamment homogènes selon le type de SCA (p-interaction 0,41), avec dans le sous-groupe planifié des patients STEMI (n = 7026), une incidence**

⁵¹ Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717846.

du critère composite principal réduite dans le groupe ticagrelor : 8,5% vs 10,1% (RR = 0,84 ; IC95% [0,72 ; 0,98], p = 0,0292)⁵².

Les hémorragies mortelles ou graves ont été similaires entre les deux groupes selon les définitions TIMI et PLATO. Néanmoins les événements suivants ont été plus fréquents avec ticagrelor qu'avec clopidogrel : arrêts de traitement pour effets indésirables (7,4% vs 5,4% ; p<0,0001) ; arrêts de traitement liés aux saignements non liés à une procédure (2,9% vs 1,2%, p<0,001) ; saignements majeurs et mineurs ; saignements intracrâniens non reliés à une procédure (0,3% vs 0,2%) dont 11 fatals sous ticagrelor vs 1 sous clopidogrel ; hémorragies graves non liées à un pontage aorto-coronarien (4,5% vs 3,8% ; p = 0,03) ; dyspnée (13,8% vs 7,8%, p< 0,001). Les hémorragies fatales non intracrâniennes ont été de 0,3% dans le groupe clopidogrel et 0,1% dans le groupe ticagrelor (p = 0,03)⁵².

L'interprétation de ces résultats doit prendre en compte un nombre de sorties d'étude notable (10%) et l'absence de visite finale à 12 mois pour 15% des patients ; une forte proportion (46%) de patients alloués au groupe ticagrelor ayant également reçu du clopidogrel ; un sous-groupe restreint de patients avec STEMI, et la **faible proportion de patients (20%) alloués au groupe clopidogrel ayant reçu une dose de 600 mg dans les 24 heures suivant la randomisation.**

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études PCI-CLARITY et CREDO, soumises par le laboratoire.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données du RCP

Résumé du profil de tolérance

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

Les mises en garde et précautions d'emploi concernent en particulier **les saignements et troubles hématologiques** (notamment facteurs de risque hémorragiques cliniques, association à d'autres traitements favorisant, conduite à tenir en cas d'intervention chirurgicale programmée, d'AVC ischémique non cardio-embolique/AIT, éducation thérapeutique, surveillance sous traitement, recommandations quant à la dose de charge chez les patients ≥ 75 ans, etc.), **le purpura thrombopénique thrombotique, l'hémophilie acquise, l'AVC ischémique récent, le cytochrome P450 2C19** (CYP2C19) (variabilité de la réponse au clopidogrel, moindre efficacité chez des patients métaboliseurs lents du CYP2C19, association d'inhibiteurs puissants ou modérés ou inducteurs puissants du CYP2C19 déconseillée), **les médicaments substrats du CYP2C8, les réactions croisées entre thiénopyridines** (rechercher tout antécédent d'hypersensibilité à une thiénopyridine, celle-ci pouvant provoquer des réactions allergiques légères à sévères ou des réactions hématologiques croisées) et **les données limitées en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée.**

⁵² Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717846.

Les interactions médicamenteuses concernent les autres traitements associés à un risque de saignement, les inducteurs et inhibiteurs du CYP2C19, les IPP, les thérapies antirétrovirales boostées, les substrats du CYP2C8 (exemple répaglinide), agonistes opioïdes, rosuvastatine.

Pour plus d'information, cf. RCP.

Modifications de RCP

Depuis le dernier examen par la Commission en 2016, les principales modifications d'AMM portant sur des informations de tolérance ont été les suivantes :

- Ajout des effets indésirables « agueusie » et « syndrome hypoglycémique auto-immun » à la rubrique 4.8 du RCP (rectificatifs du 18/01/2018 et du 20/09/2018),
- Ajout d'une interaction avec la morphine, avec les thérapies anti-rétrovirales boostées contre le VIH, avec la rifampicine et avec la rosuvastatine à la rubrique 4.5 du RCP (rectificatifs du 19/09/2019, 14/11/2019, 23/07/2020 et du 25/11/2021),
- Ajout à la rubrique 4.4 de mises en garde et précautions d'emploi :
 - sur l'utilisation hors AMM de la trithérapie antiplaquettaire acide acétylsalicylique + clopidogrel + dipyridamole pour la prévention secondaire de l'AVC (trithérapie antiplaquettaire non recommandée dans cette indication) (rectificatif du 20/10/2022),
 - dans le cadre de la procédure EMEA/H/C/WS2150 relative à l'extension d'indication chez les patients avec un STEMI bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée : « **En raison du nombre limité de données cliniques chez les patients âgés de ≥ 75 ans présentant une ICP avec syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) et du risque accru de saignement, l'utilisation d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel ne doit être envisagée qu'après une évaluation individuelle du risque de saignement du patient par le médecin** » (rectificatif 21/12/2022).

A noter, « il n'existe aucun antidote connu à l'activité pharmacologique du clopidogrel. Si une correction rapide d'un temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion plaquettaire peut corriger les effets du clopidogrel. »

3.3.2 Données des études cliniques

Il s'agit ici des données issues des études cliniques CLARITI-TIMI-28, PCI CLARITY et CREDO. Les données de tolérance issues des études supportant la dose de charge de 600 mg et des études comparatives clopidogrel versus ticagrelor ou clopidogrel versus prasugrel sont décrites en section 3.2.3 et 3.2.4.

Essai CLARITY-TIMI 28 (patients STEMI traités par fibrinolyse +/- ICP)

Le clopidogrel (dose de charge 300 mg puis 75 mg/j) n'a pas été associé à une augmentation des hémorragies majeures⁵³, en comparaison au placebo chez les patients avec STEMI traités par aspirine et fibrinolyse : 1,3 % (clopidogrel) vs 1,1 % (placebo) ($p = 0,642$). Il y avait en revanche une augmentation globale des saignements sous clopidogrel (17,4 %) vs placebo (12,9 %) ($p < 0,001$).

Les événements hémorragiques signalés comme cause principale de décès sont survenus chez 13 patients (0,8 %) sous clopidogrel et 10 (0,6 %) sous placebo. L'incidence des hémorragies intracrâniennes (0,5 % vs 0,7 %) a été similaire dans les deux groupes. Il n'y a pas eu d'augmentation

⁵³ définies par une hémorragie intracrânienne ou hémorragie associée à une perte d'hémoglobine $> 5\text{g/dL}$, ou si non disponible une chute de l'hématocrite $> 15\%$

d'incidence de thrombocytopénie dans le groupe clopidogrel. Les événements indésirables les plus fréquents pendant le traitement étaient liés à la maladie cardiovasculaire sous-jacente. Aucune différence entre les groupes n'a été observée pour les événements indésirables graves, dont les décès.

Analyse en sous-groupe PCI-CLARITY (patients STEMI traités par fibrinolyse + ICP)

Les données sont issues de la publication. Il n'y avait pas de différence sur le taux d'hémorragies majeures ou mineures⁵⁴ entre un prétraitement par clopidogrel (dose de charge 300 mg, puis 75 mg/j) et un placebo après ICP, à 1 mois : 2,0% vs 1,9% (p > 0,99). L'incidence des hémorragies majeures TIMI a été de 0,5% (groupe clopidogrel) vs 1,1% (groupe placebo). L'incidence des hémorragies mineures TIMI a été de 1,4% (clopidogrel) vs 0,8% (placebo), (p = 0,26).

Essai CREDO (patients adultes ayant une cardiopathie ischémique symptomatique avec indication d'ICP)

A 28 jours :

- Hémorragies majeures⁵⁵ : 4,8% (groupe prétraitement clopidogrel 300 mg) vs 3,6% (groupe placebo) (p = 0,19). La plupart des hémorragies majeures ont été liées à la procédure : 4,7 % (groupe prétraitement clopidogrel) vs 3,3 % (groupe témoin). Aucune des hémorragies majeures n'a été liée à une hémorragie intracrânienne ni n'a été létale.
- Hémorragies mineures⁵⁵ : 3,1 % (groupe prétraitement clopidogrel 300 mg) vs 2,3 % (groupe placebo) (p = 0,23).

A 1 an :

- Hémorragies majeures : 8,8 % vs 6,7 % (p = 0,07), la majorité étant liée à la procédure (7,7 % vs 5,9 %). Aucune n'a été liée à une hémorragie intracrânienne.
- Hémorragies mineures : 5,3 % vs 5,6 % (p = 0,84).

L'incidence des événements indésirables graves étaient dans l'ensemble similaire entre les deux groupes, mais plus fréquente dans le groupe clopidogrel pour les événements liés au SOC « *platelet, bleeding and clotting disorders body system* » (5,0% vs 3,3%). Les arrêts du médicament à l'étude en raison d'un événement indésirable à 28 jours et à 1 an étaient dans l'ensemble similaires dans les deux groupes, mais plus fréquents dans le groupe clopidogrel en rapport avec un événement cutané à 28 jours, et avec un événement lié au SOC « *platelet, bleeding and clotting disorders body system* » à 1 an. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement sur l'incidence des événements indésirables ayant entraîné le décès à 28 jours et 1 an.

3.3.3 Données du PGR/ PBRER

Le résumé des risques du PGR de PLAVIX (clopidogrel) (version 2.7, 22/11/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

⁵⁴ définies par toute hémorragie autre qu'intracrânienne associée à une baisse du taux d'Hb entre 3 à ≤5 g/dL ou si indisponible, de l'hématocrite entre 9 et ≤15 %

⁵⁵ Un événement hémorragique majeur était défini comme une hémorragie intracrânienne ou une hémorragie associée à une diminution du taux d'Hb > 5 g/dL [ou, lorsque le taux d'Hb n'était pas disponible, à une diminution de l'hématocrite ≥ 15 %].

Un événement hémorragique mineur était défini comme 1) une perte sanguine observée, spontanée ou non, avec une diminution de l'Hb > 3 g/dL (ou, lorsque l'Hb n'était pas disponible, une diminution de l'HCT ≥ 10 points de pourcentage), ou 2) une diminution de l'Hb > 4 g/dL (ou, lorsque l'Hb n'était pas disponible, une diminution de l'HCT ≥ 12 points de pourcentage), sans qu'aucun site de saignement n'ait été identifié. Les pertes sanguines insuffisantes pour répondre aux critères de saignement mineur ont été considérées comme insignifiantes.

Risques importants identifiés	Saignements majeurs (incluant des hémorragies intracrâniennes*)
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

* En particulier dans l'indication AIT/AVC ischémique mineur de la double anti-agrégation plaquettaire les 21 premiers jours de traitement, cette indication favorisant plusieurs risques de saignement, en particulier chez les patients âgés de ≥ 75 ans

Depuis le dernier examen par la Commission de la spécialité PLAVIX (clopidogrel) dans le cadre du renouvellement d'inscription en 2016, **deux rapports périodiques actualisés de tolérance (PBRER) ont été soumis aux autorités de santé européennes : un PBRER couvrant la période du 18 novembre 2016 au 17 novembre 2019 et un couvrant la période du 18 novembre 2019 au 17 novembre 2022**. Un PBRER non européen a également été préparé sur la période mais celui-ci n'a pas été soumis à l'EMA (couvrant la période du 18 novembre 2022 au 17 novembre 2023).

Durant la période couverte par ces trois PBRER, 5 nouveaux risques ont été identifiés :

- Quatre signaux ont été catégorisés en risques identifiés non importants :
 - Agueusie
 - Syndrome hypoglycémique auto-immun
 - Interaction médicamenteuse : effet du clopidogrel/ AAS sur l'exposition à la rosuvastatine
 - Interaction de la rifampicine (+/- associations) avec clopidogrel/ AAS et augmentation potentielle du risque hémorragique.
- Un signal a été catégorisé en risque potentiel non important. Il s'agit de l'utilisation hors AMM de la trithérapie antiplaquettaire (aspirine + clopidogrel + dipyridamole) pour la prévention secondaire de l'AVC.

Ces risques sont désormais mentionnés dans le RCP de PLAVIX (clopidogrel).

Pendant la période, les risques identifiés importants suivants ont été modifiés en risques identifiés non importants, en raison du nombre limité de cas rapportés : purpura thrombocytopénique thrombotique et réactivité croisée entre les thiénoypyridines.

Le prochain PBRER pour clopidogrel +/- acide acétylsalicylique couvrira la période du 18 novembre 2022 au 17 novembre 2025 et sera soumis à l'EMA au plus tard le 15 février 2026.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet, selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet, selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.

4. Discussion

L'extension d'indication évaluée à la demande du laboratoire concerne les patients avec STEMI traités par ICP : « Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) ». Dans cette population, la posologie de l'AMM renseignée dans le RCP précise les différentes situations :

- La phase aiguë, en fonction du délai de réalisation de l'ICP : l'ICP primaire en 1^{ère} intention (méthode de reperfusion de choix lorsque les délais et conditions d'admission le permettent), ou ICP différée (notamment en cas de thrombolyse préhospitalière) ;
- Au long cours : poursuite d'une double AAP (iP2Y12 + ASA) recommandée 12 mois.

→ Données supportant l'indication dans le STEMI avec ICP

Les résultats de l'analyse en sous-groupe PCI-CLARITY ont suggéré la supériorité d'un prétraitement par clopidogrel avant ICP par rapport au clopidogrel débuté au moment de l'ICP sur l'incidence du critère composite associant décès cardiovasculaire, récurrence d'IDM ou AVC, entre l'ICP et J30 post-randomisation : 3,6 % vs 6,2 % (ORa = 0,54, IC95% [0,35 ; 0,85], p = 0,008), chez des patients avec STEMI traités par fibrinolyse et ICP différée (en moyenne à J3), en faveur d'un usage précoce du clopidogrel, dans cette population.

Cette étude présente l'avantage d'être réalisée uniquement chez des patients avec STEMI, mais l'interprétation et la transposabilité des résultats sont limitées par :

- **Le niveau de preuve méthodologique lié au schéma de l'étude, compte-tenu :**
 - de l'analyse en sous-groupe. Bien qu'elle soit présentée comme planifiée dans la publication et l'EPAR, elle n'est retrouvée ni dans le protocole ni dans le plan d'analyse statistique de l'étude principale CLARITY-TIMI 28. Sans certitude sur le caractère prédéfini et en l'absence de gestion du risque alpha, **celle-ci ne peut donc être considérée qu'à titre exploratoire** ;
 - **d'une levée de l'aveugle** lors de l'angioplastie associée à la pose d'un stent ;
 - **d'un possible biais de sélection du sous-groupe** : bien que la réalisation d'une coronarographie ait été prévue au protocole, l'indication de l'ICP (définissant le sous-groupe) était laissée à la discrétion du clinicien et sa réalisation était un événement post-randomisation. La comparabilité des groupes n'est donc pas assurée. Notamment, une ICP plus tardive et une plus grande perméabilité de la coronaire cible avant ICP ont été observées dans le groupe clopidogrel. L'analyse principale a été ajustée sur un score de propension pour prendre en compte ce possible biais de sélection du sous-groupe, sans pouvoir toutefois exclure un biais de confusion résiduel ;
- **Une dose de charge de clopidogrel de 300 mg, non conforme à celle de 600 mg recommandée par l'AMM compte tenu du délai entre la fibrinolyse et l'ICP (> 24 h) et de l'âge des patients < 75 ans. En notant par ailleurs qu'en cas de stenting, une dose de charge de 300 mg de clopidogrel était administrée *per procedure* quel que soit le bras de randomisation initial (95% des patients inclus) ;**
- **Un biais de temporalité évident lié à l'évolution des prises en charge rendant l'extrapolation difficile** aux patients avec STEMI pris en charge par ICP primaire, puisque tous les patients de l'étude avaient une ICP différée, post-fibrinolyse. Or l'ICP primaire est la stratégie actuellement recommandée dans les STEMI.

→ Données supportant la dose de charge de 600 mg de clopidogrel dans le STEMI avec ICP

La dose de charge de 600 mg a été approuvée par l'EMA sur un ensemble de preuves associant :

- des **données pharmacodynamiques** : d'après l'EPAR, d'un point de vue pharmacodynamique clinique, la dose de charge de 600 mg de clopidogrel s'est avérée plus efficace pour inhiber la fonction plaquettaire chez les patients avec SCA bénéficiant d'une ICP. « une dose de charge de 600 mg raccourcit le délai d'inhibition plaquettaire maximale en comparaison à une dose de 300 mg et augmente l'effet antiagrégant plaquettaire, maintenu jusqu'à 24 heures, sans augmenter le risque hémorragique. »,
- **et une revue de la littérature suggérant un bénéfice clinique de la dose de charge 600 mg en prétraitement** d'une ICP chez les patients avec STEMI, sous réserve d'un niveau de preuve modeste. Les principales données soumises par la laboratoire dans l'extension d'indication sollicitée et présentées dans l'EPAR sont issues de 3 RTC : une analyse en sous-groupes, une analyse post-hoc, et une RTC de faible effectif dont le critère principal de jugement était un critère intermédiaire biologique non pertinent et les critères cliniques d'intérêt exploratoires. S'y ajoutent des données observationnelles et des méta-analyses, d'un faible niveau de preuve.

Il existe par ailleurs une certaine divergence entre la dose de charge de clopidogrel :

- recommandée par l'EMA citant les guidelines internationales de 2013 de l'ACC/AHA, et reprise dans le RCP actuel : « 600 mg en cas d'ICP primaire ou ICP > 24h post fibrinolyse. Prudence chez le patient $\geq$ 75 ans ; 300 mg si ICP < 24h suivant fibrinolyse » ;
- administrée dans la plupart des essais cliniques comparatifs incluant des patients STEMI, en particulier PCI-CLARITY, TRITON-TIMI 38 (prasugrel) : 300 mg et PLATO (ticagrelor) : 300 mg ou 600 mg pour 20% des patients ;
- recommandée dans les guidelines internationales les plus récentes, postérieures à l'octroi de l'extension d'indication (ESC 2023, ACC/AHA 2025) : 300 ou 600 mg en l'absence de fibrinolyse sans précision sur les situations requérant l'une ou l'autre dose, et 300 mg (75 mg si âge > 75 ans) en cas de fibrinolyse.

➔ Données supportant la poursuite de la double AAP clopidogrel + aspirine 12 mois

D'après l'EPAR et le RCP, les principales données supportant la poursuite d'une double AAP pendant 12 mois sont issues de l'étude CREDO. Les résultats de cet essai ont suggéré qu'un traitement à long terme pendant 12 mois par clopidogrel (en association à l'aspirine) était associé à une réduction de 26,9 % du risque combiné de décès toutes causes, IDM +/- onde Q, et AVC à 1 an, par rapport au placebo (en association à l'aspirine) : 8,5% vs 11,5% (IC95% [3,9 ; 44,4]).

Toutefois, la portée de ces résultats est limitée par les éléments suivants :

- la **population de l'étude** concernait plus largement des patients coronariens symptomatiques avec indication d'ICP, et non la population de l'extension d'indication évaluée (un sus-décalage persistant du segment ST était un critère de non-inclusion).
- il s'agit du seul critère d'efficacité pour lequel un effet du traitement a été suggéré, présenté dans la publication de l'étude comme un critère principal d'évaluation à 1 an et rapporté dans le RCP. Or, dans le CSR, il s'agit d'un critère secondaire additionnel évalué sans contrôle du risque alpha global. **Les résultats sont donc exploratoires.** A noter de plus **une différence non significative sur le critère secondaire clé mesuré à 1 an** (décès toutes causes, IDM +/- onde Q, AVC, ou toute revascularisation).
- il n'a **pas été mise en évidence de différence sur le critère de jugement principal composite à 28 jours** (décès toutes causes, IDM +/- onde Q ou revascularisation urgente du vaisseau cible), entre l'administration d'une dose de charge 300 mg de clopidogrel < 24h avant ICP et l'absence de prétraitement/dose de charge (placebo).

→ Données comparatives clopidogrel versus autres iP2Y12 par voie orale

Ces études non soumises par le laboratoire ont été évaluées dans des précédents avis de la Commission. Les études comparatives TRITON-TIMI 38 (prasugrel) et PLATO (ticagrelor) ont démontré une efficacité clinique supérieure du ticagrelor et prasugrel par rapport au clopidogrel dans le SCA. Toutefois, cette supériorité est obtenue au prix d'un surrisque hémorragique.

A noter néanmoins que la dose de charge de clopidogrel évaluée dans ces études était de 300 mg pour la quasi-totalité des patients inclus (seuls 20% des patients de l'étude PLATO ont reçu une dose de charge de 600 mg), conformément à l'AMM initiale dans cette indication. De plus, les patients STEMI représentaient au maximum un tiers des patients inclus.

Les analyses en sous-groupes suggèrent que le profil de sécurité des iP2Y12 de nouvelle génération n'est pas favorable chez certains patients en comparaison au clopidogrel, notamment chez les patients > 75 ans (prasugrel), de poids < 60 kg, et aux antécédents d'AVC. D'après leurs RCP respectifs⁵⁶, le prasugrel est contre-indiqué notamment en cas d'antécédent d'AVC ou AIT et « en général déconseillé » chez les patients 75 ans et plus, et le ticagrelor est contre-indiqué notamment en cas d'antécédent d'hémorragie intracrânienne.

→ Données de tolérance

Le clopidogrel est une prodrogue transformée en métabolite actif par les enzymes du cytochrome P450 (en partie par le CYP2C19). Il nécessite **une durée plus longue (par rapport au ticagrelor ou prasugrel) pour obtenir une inhibition plaquettaire maximale après une dose de charge**, et par ailleurs il existe **une variabilité pharmacologique de la réponse individuelle** pouvant être d'origine génétique (patients métaboliseurs lents du CYP2C19) ou acquise iatrogène par interaction médicamenteuse (inhibiteurs/inducteurs enzymatiques du CYP2C19). Les patients hypo-répondeurs peuvent être à risque de MACE et thrombose de stent après ICP.¹²

L'analyse des données de sécurité relatives à l'utilisation du clopidogrel en association avec l'aspirine chez les patients avec STEMI bénéficiant d'une ICP différée (analyse du sous-groupe CLARITY PCI) n'a globalement pas montré d'augmentation significative des saignements avec le clopidogrel, avec une dose de charge de 300 mg, par rapport au placebo, à 1 mois. L'analyse des données de sécurité par l'EMA pour la dose plus élevée de clopidogrel (600 mg) par rapport à la dose standard de 300 mg s'est appuyée sur une revue de la littérature. L'EPAR précise : « seules 3 études cliniques ont été retenues pertinentes pour l'analyse de sécurité en raison de leur conception (randomisées et contrôlées)⁵⁷ et également parce qu'elles ont été menées avec la dose quotidienne standard de 75 mg après la dose initiale. Dans ces 3 études, la dose initiale de 600 mg de clopidogrel n'a pas montré d'augmentation des saignements. » L'analyse des données de sécurité relatives au traitement à long terme (12 mois) par clopidogrel + aspirine en comparaison au placebo + aspirine chez les patients avec cardiopathie ischémique dans l'étude CREDO n'a pas montré d'augmentation significative des hémorragies majeures ou mineures à 1 an (augmentation NS des hémorragies majeures).

L'EPAR ajoute que dans l'ensemble, les données concernant les patients âgés de plus de 75 ans sont insuffisantes. Le RCP mentionne ainsi que l'utilisation d'une dose de charge de 600

⁵⁶ Selon le RCP de prasugrel (EFIENT), Contre-indications : « Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, Saignement pathologique avéré, Antécédent d'AVC ou AIT, Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) »

Selon le RCP de ticagrelor (BRILIQUE), Contre-indication : « Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, Saignement pathologique en cours, Antécédent d'hémorragie intracrânienne, Insuffisance hépatique sévère, L'administration concomitante de ticagrelor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir), en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor »

⁵⁷ Données pharmacodynamiques : Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, et al. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. J Am Coll Cardiol. 2005 May 3;45(9):1392-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.030. PMID: 15862408 ; Etude ARMYDA 6 MI, étude HORIZON-AMI

mg de clopidogrel ne doit être envisagée qu'après une évaluation individuelle du risque hémorragique par le clinicien chez les patients ≥ 75 ans avec STEMI traités par ICP.

Compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance, du niveau modeste de preuves dans l'indication sollicitée et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de clopidogrel sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

PLAVIX (clopidogrel) est un traitement de 2^{ème} intention dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS, avec réalisation d'une intervention coronarienne percutanée (+/- pose de stent).

Le clopidogrel étant une prodrogue transformée en métabolite actif par les enzymes du cytochrome P450, il nécessite une durée plus longue que les autres inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ (prasugrel ou ticagrelor) pour obtenir une inhibition plaquettaire maximale après une dose de charge et il existe une variabilité pharmacologique de la réponse individuelle (patients hypo-répondeurs). Cette variabilité peut être d'origine génétique (patients métaboliseurs lents du CYP2C19) ou acquise iatrogène par interaction médicamenteuse (inhibiteurs/inducteurs enzymatiques du CYP2C19).

La supériorité clinique antithrombotique du prasugrel ou du ticagrelor a été démontrée par rapport au clopidogrel dans la prise en charge du SCA, mais au prix d'un surrisque hémorragique. Malgré des données cliniques issues d'études anciennes et un niveau de preuves modeste dans l'indication considérée, l'expérience clinique d'utilisation du clopidogrel est importante, et la spécialité garde une place dans la stratégie thérapeutique dans certaines situations, à évaluer selon le rapport bénéfice risque individuel, considérées par les recommandations internationales (ESC 2023) :

- « seulement lorsque le prasugrel ou le ticagrelor sont contre-indiqués ou indisponibles,
- ou chez certains patients considérés à haut risque hémorragique (≥ 1 critère majeur ou ≥ 2 critères mineurs selon les critères ARC-HBR « Academic Research Consortium for High Bleeding Risk »).
- De plus, l'utilisation du clopidogrel peut être envisagée chez les patients âgés (≥ 70 ans). »

Les recommandations de l'ESC 2023 avancent différents niveaux de preuves selon les situations, et recommandent notamment (classe I, niveau C) le clopidogrel lorsque le prasugrel ou le ticagrelor sont indisponibles, ne peuvent être tolérés ou sont contre-indiqués.

Ces situations sont à évaluer selon le rapport bénéfice risque individuel, en prenant en compte la fragilité et les comorbidités du patient. Le RCP mentionne notamment, en raison des données cliniques insuffisantes chez les patients ≥ 75 ans avec STEMI traités par ICP, que l'utilisation d'une dose de charge de 600 mg de clopidogrel chez ces patients ne doit être envisagée qu'après évaluation individuelle du risque hémorragique par le clinicien.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le STEMI est une urgence diagnostique et thérapeutique, engageant le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement à visée préventive (prévention secondaire) des événements athérothrombotiques.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste, au regard d'une qualité de la démonstration modeste dans l'indication sollicitée, et des limites associées en termes de transposabilité des données disponibles.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire non démontré de façon robuste sur la morbidité au regard des alternatives disponibles et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins / le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage ;

PLAVIX (clopidogrel), dans l'indication « Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'acide acétylsalicylique chez les patients bénéficiant d'une intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) », n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PLAVIX 75 mg et 300 mg (clopidogrel), comprimé pelliculé, est modéré dans l'extension d'indication considérée de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PLAVIX 75 mg et 300 mg (clopidogrel), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication considérée de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'absence d'étude évaluant le clopidogrel spécifiquement réalisée chez les patients avec STEMI pris en charge par ICP primaire, et notamment versus CCP ;
- d'une faible qualité de la démonstration, au regard des limites méthodologiques majeures des données comparatives versus placebo soumises par le laboratoire (analyse PCI-CLARITY et essai CREDO), en raison notamment :

- d'une inadéquation de la population incluse à celle de l'indication sollicitée : patients avec STEMI uniquement pris en charge par ICP différée (post fibrinolyse) dans l'analyse PCI-CLARITY, rendant compte d'un biais de temporalité évident lié à l'évolution des prises en charge, et non-inclusion des patients avec STEMI dans l'essai CREDO ;
- du schéma de l'analyse PCI-CLARITY, en sous-groupes, post-hoc et ouverte, dont les résultats ne peuvent être considérés qu'exploratoires pour l'évaluation à 28 jours ;
- de résultats uniquement exploratoires sur le critère composite secondaire (décès toute cause, IDM +/- onde Q, et AVC) à 1 an de l'étude CREDO, et des résultats non significatifs sur le critère de jugement principal à 28 jours et sur le critère composite secondaire clé à 1 an tels que définis par le CSR ;
- d'un ensemble de preuves de niveau modeste évaluant la dose de charge de 600 mg de clopidogrel dans l'indication considérée ;
- des données de tolérance en faveur du clopidogrel dans certaines populations à risque hémorragique, à considérer au regard de l'évaluation du bénéfice-risque individuel ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ;

la Commission considère que PLAVIX 75 mg et 300 mg (clopidogrel), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle du traitement des patients adultes ayant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'acide acétylsalicylique, et pris en charge par intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent), qui comprend les comparateurs pertinents : génériques de PLAVIX 75 mg (clopidogrel), BRILIQUE 90 mg (ticagrelor), EFIENT (prasugrel).

5.5 Population cible

La population cible de PLAVIX (clopidogrel) correspond « aux patients adultes ayant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'acide acétylsalicylique, et pris en charge par intervention coronarienne percutanée (y compris avec pose de stent) ».

En 2022 en France, d'après le BEH Santé Publique France¹⁴, 242 227 patients adultes ont été hospitalisés pour une ICP (452 pour 100 000 personnes-années) dont 20,3% (n=49 216) pour STEMI.

La proportion de ces patients qui seraient éligibles à un traitement par clopidogrel est difficile à estimer.

La population cible est estimée au maximum à 49 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Les conditionnements de PLAVIX (clopidogrel) sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Portée de l'avis

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