



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 novembre 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Seul l'avis d

atoire

PLAVIX 75 et 300 mg (STEMI et ICP) – Examen – Extension d'indication (CT-20840) – SANOFI-AVENTIS FRANCE

(M. le Professeur Daubert rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Daubert. On est réunis pour revoir le dossier PLAVIX qui sera présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, tu prendras la parole, puis, pour la méthodologie, Matthieu Roustit.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Nous avons reçu la demande d'inscription dans l'extension d'indication du clopidogrel PLAVIX à 75 milligrammes et 300 milligrammes pour l'inscription donc aux collectivités. L'extension de l'indication concernée est l'infarctus du myocarde aigu, avec sus-décalage du segment ST, que l'on nommera STEMI, en association à l'aspirine, à l'acide acétylé salicylique, chez les patients qui bénéficient d'une intervention coronarienne percutanée ou IC, avec ou sans poste de stent.

À noter que cette indication est assez large, c'est-à-dire qu'elle ne différencie pas l'ICP primaire, ce qui est la procédure thérapeutique de choix lorsque les conditions et les délais le permettent lors d'un STEMI, ou l'ICP différée post-fibrinolyse. Elle ne différencie pas non plus l'indication en aiguë, lors de la prise en charge aiguë ou lors de la prise en charge en prévention secondaire, à long terme, en association à une double anti-agrégation plaquettaire pendant douze mois. Et c'est ce qui est rappelé dans la posologie de l'AMM, avec, lors de la phase aiguë à la phase initiale, une dose de charge avant l'ICP qui va être de 600 mg en fonction qu'il s'agisse ou non d'une ICP primaire, ou en fonction du délai s'il s'agit d'une ICP différée post-fibrinolyse. Avec une prudence de cette dose de charge chez les patients de plus de 75 ans. Ou une dose de charge de 300 mg si l'ICP intervient dans les 24 heures d'une fibrinolyse en ICP différée.

Comme vous le savez, cette AMM est très ancienne, elle date de 1998. Et l'extension d'indication qui fait, aujourd'hui, l'objet de l'évaluation, date de 2022, avec une prise en charge, une utilisation qui est donc largement hors AMM à ce jour. Et des indications déjà remboursables, déjà évaluées par la CT. Notamment, le STEMI traité par fibrinolyse qui a déjà été évalué.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR V, pas d'ISP, et une place en deuxième intention dans la stratégie thérapeutique.

Les CCP retenus dans l'indication sont les deux autres inhibiteurs de P2Y12, que sont le BRILIQUE, le ticagrelor, évalué en 2011, qui a son indication en association à l'aspirine chez les patients adultes ayant un syndrome coronarien aigu. Et qui a été évalué en 2011 avec un SMR important dans une indication qui avait été modifiée, donc qui incluait, initialement, des patients STEMI traités, soit médicalement, soit par ICP, ou même par pontage. Et l'ASMR était de niveau IV par rapport au clopidogrel, avec un ISP. L'autre CCP est l'EFFIENT, le prasugrel, évalué en 2009 qui, de même, a l'indication en association à l'aspirine et, notamment, chez les patients avec STEMI traités par ICP primaire ou différé. Le SMR était important et l'ASMR de niveau V par rapport au clopidogrel. Ce sont des évaluations qui datent de 2009 et de 2011.

Le laboratoire rapporte tout un faisceau de données dans l'indication, mais, finalement, avec des données qui sont de faible niveau de preuve. Dans un premier temps, le laboratoire a rapporté deux études cliniques de phase III, randomisées, comparatives versus placebo, de vieilles études qui datent des années 2002-2005, pour les publications du moins. La première étude est une analyse post-op d'un sous-groupe de l'étude PCI-CLARITY, qui est l'analyse d'un sous-groupe de l'étude phase III randomisée CLARITY-TIMI, chez près de 2 000 patients, avec STEMI, de moins de 75 ans, mais qui tous avaient été traités par fibrinolyse. Donc, qui avait une ICP, mais qui était une ICP différée. Avec une évaluation à J30. Et l'essai CREDO, qui avait pour objectif, sur un plus long terme, d'évaluer le bénéfice d'une double anti-agrégation plaquettaire pendant douze mois. Mais la population de l'étude était les patients coronariens symptomatiques, donc avec une cardiopathie ischémique stable et avec une indication d'ICP.

Le laboratoire a rapporté secondairement des données évaluant la dose de charge de 600 mg versus 300 mg, mais nous avons uniquement les publications. Ce sont des publications qui sont rapportées, également, dans l'EPAR. Et ce sont des études qui sont de faible niveau de preuve. Nous avons des données observationnelles. Sur les trois méta-analyses, une seule a été retenue, qui est en faveur d'un bénéfice de la dose de charge sur les événements ischémiques et sans surrisque hémorragique majeur. Mais les méta-analyses qui sont limitées du fait de l'hétérogénéité des études, de l'inclusion de données d'analyses en sous-groupes et d'analyses post-hoc et observationnelles. Et les trois essais randomisés, qui pourraient justifier cette dose de charge, finalement, ce sont des analyses post-hoc ou en sous-groupes ou avec des limites majeures, que l'on citera. Ensuite, il y a des données comparatives versus les CCP, le ticagrelor ou le prasugrel. Ce sont des études, des essais qui ont déjà été évalués en CT et qui n'ont pas été soumis par le laboratoire.

Rapidement, PCI-CLARITY, une vieille étude de 2005. C'est une analyse en sous-groupes, qui est présentée comme planifiée, mais, finalement, il s'avère que c'est une analyse post-hoc, puisqu'elle n'apparaît nullement dans le CSR ni dans le protocole de l'étude principale CLARITY-TIMI-28. Et elle inclut la population de l'étude, à savoir des patients avec STEMI, c'est l'étude principale CLARITY-TIMI, des patients STEMI, 3 500 patients de moins de 75 ans et qui ont tous été traités par fibrinolyse dans les douze premières heures du syndrome coronarien et qui avaient une indication à une ICP différée entre J2 et J8 du STEMI. Et l'analyse en sous-groupes concerne donc les patients qui ont bénéficié d'une ICP, soit 933 patients dans le groupe qui a reçu une dose de charge de clopidogrel avant ICP, puis 75 milligrammes per os, versus un groupe placebo, qui n'a pas reçu de clopidogrel avant ICP, puis qui a reçu 60 milligrammes de clopidogrel au décours de la procédure. Il faut noter qu'en cas de stenting lors de l'ICP, une dose de charge de clopidogrel était administrée dans les deux groupes.

Les résultats étaient positifs sur le critère de jugement principal à J30, un critère composite qui associait décès d'origine cardiovasculaire, rescisable d'infarctus du myocarde ou AVC. Avec un bénéfice suggéré en faveur du clopidogrel. Et sans différence significative sur les hémorragies majeures ou mineures.

Je vais plus insister sur les limites de cette étude. C'est une étude en sous-groupes, post hoc, donc exploratoire. Avec une posologie de clopidogrel par rapport à l'AMM qui est, finalement, non conforme, puisque la dose de charge, chez les patients de moins de 75 ans, qui ont une

ICP à plus de 24 heures postfibrinolyse, est de 600 milligrammes recommandés. L'ICP qui est l'objet du sous-groupe était un événement post-randomisation. Donc, un possible biais de sélection du sous-groupe. Et, en cas de stenting, il y avait une levée de l'aveugle pour administrer une dose de charge de 300 milligrammes de PLAVIX dans les deux groupes. Surtout, dans cette étude, il y a un biais de temporalité évident, lié à l'évolution des prises en charge, puisqu'à ce jour, l'ICP primaire est la recommandation de premier choix, en première intention, et non la fibrinolyse.

Le deuxième essai, l'essai CREDO, est une étude de phase III randomisée, chez des patients qui avaient une cardiopathie ischémique symptomatique avec indication d'ICP. Sur 1 100 patients. Pour les patients STEMI, un sus-décalage persistant du segment ST était un critère de non-inclusion dans l'étude. Donc, cette étude, d'emblée, ne concerne pas la population de l'AMM. Les patients recevaient, soit une dose de charge de clopidogrel 300 mg 3 à 24 heures avant ICP, puis 75 mg pendant la procédure, puis 75 mg par jour pendant 12 mois. Ou un placebo avant ICP, du clopidogrel 75 pendant la procédure, puis 75 mg par jour pendant 28 jours, puis un placebo jusqu'à M12. Le critère composite principal à J28, qui était constitué des décès toutes causes, infarctus du myocarde ou revascularisation urgente, n'était pas différent entre les deux groupes. De même que le critère secondaire clé composite à 12 mois, qui incluait décès toutes causes, infarctus du myocarde, AVC ou toutes revascularisations. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Cette étude est donc négative pour le critère principal de jugement à 28 jours et le critère secondaire clé composite à 12 mois. La publication du laboratoire et, même, le RCP, met en avant un bénéfice du clopidogrel sur un critère combiné de décès toutes causes, infarctus du myocarde et AVC à 12 mois. Mais, finalement, il s'avère que c'est un critère additionnel qui est uniquement exploratoire.

Concernant les données évaluant la dose de charge de 600 milligrammes, comme mentionné, elles reposent sur des publications, elles sont prises en compte dans l'EPAR. Je ne vais pas les détailler, puisqu'elles sont bien détaillées dans le projet d'avis, rapidement, CURRENT-OASIS est une analyse en sous-groupes prédéfinie, qui inclut des patients non STEMI et des patients STEMI avec indication d'ICP. Et, d'emblée, cette étude pourrait être exclue puisque la posologie du PLAVIX est hors AMM. Le second essai, ARMYDA, est un essai randomisé multicentrique, qui concerne la population de l'indication. Mais le critère de jugement principal est un critère intermédiaire biologique et non pertinent cliniquement, sur la taille de la nécrose définie par des enzymes myocardiques. Les critères secondaires durs et d'intérêts sont uniquement exploratoires. Et la troisième, HORIZON-AMI est une analyse post-hoc, chez des patients qui relèvent de l'indication. Mais, finalement, avec une étude qui avait pour objectif d'étudier l'intervention de deux schémas d'anticoagulation différents. Et la dose de charge, ou non, de clopidogrel était uniquement un facteur de stratification de l'étude. Donc, l'objectif était différent de l'analyse principale, entre autres.

Concernant les études comparatives versus les autres inhibiteurs P2Y12, il y a l'essai PLATO, qui compare le clopidogrel au ticagrelor. Je laisserai le soin à Monsieur Daubert de présenter ces études. Simplement, préciser que, dans ces deux essais, il a été démontré une supériorité du ticagrelor sur le clopidogrel, sur un critère de jugement composite qui associe décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal à douze mois. Avec des résultats homogènes selon le type de SCA et, dans le sous-groupe planifié de patients STEMI,

des résultats qui étaient cohérents. Et dans l'essai TRITON-TIMI, qui comparait le prasugrel au clopidogrel, même chose, une supériorité du prasugrel sur le critère de jugement composite associant décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal. Avec, néanmoins, ce critère composite qui était largement porté par l'infarctus non fatal. Et des résultats homogènes sur le critère de jugement principal dans le sous-groupe de patients STEMI, mis en évidence avec ces traitements prasugrel, ticagrelor et, surtout, prasugrel, un surrisque hémorragique avec un risque d'hémorragie grave accru. Un surrisque hémorragique chez des patients de petit poids, moins de 60 kg et de plus de 75 ans. Et un bénéfice-risque du prasugrel défavorable en cas d'antécédent d'AVC et d'AIT.

Si l'on revient sur les points de discussion, ils ont déjà été évoqués. Le niveau de preuve méthodologique est faible dans l'indication STEMI plus ICP et la poursuite de la double dose anti-agrégation plaquettaire pendant 12 mois, au vu des études PCI-CLARITY et CREDO. Les données comparatives Clopidogrel versus les autres inhibiteurs P2Y₁₂ par voie orale ont été évoquées. Il faut noter que seuls 20 % des patients de l'étude PLATO ont reçu une dose de charge de Clopidogrel de 600 mg. Tous les autres patients ont reçu une dose de charge de 300 mg et les patients STEMI représentaient, au sein de ces deux essais, au maximum un tiers des patients.

Au regard des résultats sur le surrisque hémorragique, on peut se rapprocher des recommandations de l'ESC 2023 qui considère que le PLAVIX constitue une alternative aux inhibiteurs P2Y₁₂ de nouvelle génération par voie orale. Et qu'il est recommandé lorsque Prasugrel ou Ticagrelor sont non disponibles, non tolérés ou contre-indiqués. Ou qu'il peut être considéré chez les patients âgés et en particulier avec un risque hémorragique élevé. Ce sont des niveaux de preuve, pour la première, de classe 1.

Concernant les données supportant la dose de charge de 600 mg versus 300 mg dans cette indication, la dose de charge a été approuvée par l'EMA sur un ensemble de preuves qui associe des données pharmacodynamiques, avec la mise en évidence d'un délai d'inhibition plaquettaire qui est raccourci avec une dose de charge de 600 mg et qui est maintenue 24 heures. Et cette revue de la littérature avec les limites qui ont été évoquées. Il est à noter qu'il existe, malgré tout, une certaine divergence entre la dose de charge de clopidogrel qui est recommandée par l'EMA et qui cite les guidelines internationales qui datent de 2013, de l'AAC/AHA, et qui sont reprises dans le RCP actuel, donc 600 mg en cas d'ICP primaire ou d'ICP supérieur à 24 heures post-fibrinolyse, avec une prudence chez le patient de plus de 75 ans ou 300 mg si l'ICP demande 24 heures suivant la fibrinolyse et la dose de clopidogrel que l'on a vu administrée dans la plupart des essais cliniques comparatifs qui incluent des patients avec STEM. Seuls 20 % des patients dans l'essai plateau ont reçu 600 mg de clopidogrel. Et une divergence avec la dose de clopidogrel recommandée dans les guidelines internationales les plus récentes, celles qui datent des ESC 2023, l'ACC 2025, où les recommandations sont moins précises, 300 ou 600 mg en l'absence de fibrinolyse et sans précision sur les situations requérant l'une ou l'autre dose, ou 300 mg en cas de fibrinolyse sans dose de charge si l'âge est supérieur à 75 ans. Et ces guidelines internationales sont les plus récentes, elles sont postérieures à l'octroi de l'extension d'indication qui date de 2022.

On peut s'appuyer sur les recommandations. Il faut savoir qu'il est souligné dans l'EPAR que les données sont, malgré tout, pour le clopidogrel, limitées chez les patients de plus de 75 ans, puisque ces patients étaient souvent exclus des études. Et je vais laisser la parole aux professeurs Jean-Claude Daubert et Mathieu Roustit.

M. Le Pr DAUBERT. - Pour mémoire, le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire puissant de la classe des Thiénopyridines, qui agissent en antagonisant les récepteurs plaquettaires à l'ADP de type P2Y12. Pendant longtemps, le clopidogrel a été le chef de file de la classe. Ensuite, sont apparus de nouveaux produits considérés comme plus puissants et plus stables, le prasugrel EFFIENT, le ticagrelor BRILIQUE et le cangrelor, mais je n'en parlerai pas, car il n'est pas disponible en France.

Les Thiénopyridines sont indiquées pour prévenir les événements artérothrombotiques dans plusieurs situations, dont les SCA, les syndromes coronariens aigus. Dans ces indications, les recommandations, actuellement, prescrivent une utilisation per os avec une dose de charge initiale, suivie d'une dose d'entretien en association à l'aspirine. La DAPT, la double anti-agrégation plaquettaire, reste recommandée, même s'il y a des tentatives de la raccourcir, en particulier, chez les patients à faible risque hémorragique, elle reste globalement recommandée sur une durée de douze mois.

Comme l'a rappelé la cheffe de projet, Plavix avait historiquement deux indications dans les SCA, je n'y reviens pas. Le laboratoire obtenu, en décembre 2022, une troisième AMM centralisée, qui concerne l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage de ST, ce que l'on appelle le STEMI, chez les patients qui vont bénéficier d'une ICP, d'une intervention coronaire percutanée, qui comporte, comme vous le savez le plus souvent, l'implantation de stents. L'AMM, et la cheffe de projet l'a relevé, ne donne pas de précisions sur le délai de l'ICP. On en déduit qu'elle peut être immédiate ou différée.

On peut s'interroger sur le pourquoi de cette demande tardive du laboratoire. Sans doute est-elle liée à l'évolution des recommandations et des pratiques cliniques. Ce tableau, emprunté à l'ESC, résume les dernières recommandations 2023, qui concernent les patients avec STEMI. Elles donnent une place première à la prise en charge interventionnelle. Si le patient peut être admis dans un centre de cardiologie interventionnelle, dans un délai inférieur ou égal à 120 minutes, le traitement recommandé est clairement l'ICP primaire. Sinon, la thrombolyse préhospitalière reste recommandée, mais avec transfert immédiat vers un centre de cardiologie interventionnelle pour coronarographie et éventuelle ICP à réaliser dans les 24 heures. En réalité, le taux de thrombolyse pré ou intrahospitalière n'a cessé de diminuer au fil des années. Il est, aujourd'hui, inférieur à 1 % en France.

Concernant le schéma d'administration, la cheffe de projet a relevé l'ambiguïté quant à la dose de charge de clopidogrel recommandée. Dans l'indication qui nous concerne aujourd'hui, tous les essais cliniques, qu'ils soient comparatifs versus placebo, comparatifs versus une autre thiénopyridine, ont utilisé une dose première de 300 mg per os. Toutefois, dans plusieurs essais, les patients ont reçu une première dose de 300 mg à la randomisation, puis une seconde dose différée en cas de geste interventionnel, en cas d'IPCD, et donc une dose cumulée de 600 mg. On a vu que la dose recommandée dans l'EPAR est de 600 mg, mais cela peut être discuté. Les recommandations européennes et américaines sont plus prudentes.

Elles préconisent une dose de 300 ou de 600 mg. Donc, si vous le voulez, on pourra en rediscuter par la suite.

Pour soutenir sa demande, le laboratoire se base donc sur deux essais randomisés versus placebo, dont les résultats ont été publiés il y a une vingtaine d'années, l'étude CREDO et l'étude PCI-CLARITY. Rapidement, parce que la cheffe de projet a bien ciblé les limites méthodologiques de ces études, CREDO, qui a été la première historiquement, en 2002, est une étude de stratégie antithrombotique chez les patients coronariens instables, pas des syndromes coronaires aigus, mais des coronariens instables avec indication d'ICP. Donc c'est, en particulier, la prévention des thromboses de stents. Il s'agit là de procédures programmées et non, comme je l'ai dit à l'instant, de syndromes coronaires aigus. On a vu que le critère composite d'efficacité avait été évalué à J28, puis, de façon prospective, à un an. Le bénéfice clinique non significatif à J28 était considéré comme significatif à un an. Le taux d'hémorragie majeur à un an n'était pas significativement différent entre le groupe Clopidogrel et le groupe placebo.

Sur la base de ces données, le schéma CREDO a ensuite été repris dans toutes les études dans les syndromes coronaires aigus, avec ou sans ICP. Cela a donc servi de balise, de guide pour la suite.

PCI CLARITY est une sous-étude de CLARITY-TIMI-18, une grande étude, qui inclut des patients avec STEMI datant de moins de 12 heures, donc se rapprochant de l'indication actuelle, mais traités par thrombolyse et randomisés à l'admission. Clopidogrel 300 puis 75 versus placebo. Un bénéfice clinique sur le MES a été montré, avec un net ratio à 0,65, sans surrisque hémorragique. Le protocole incluait une coronarographie et l'on retrouve l'analyse de groupes secondaires, avec une coronarographie, avec un éventuel ICP, retardé, différé entre J2 et J8. Au total, 53 % de la population totale avait une ICP. En cas d'indication de stenting, une nouvelle dose de charge de 300 mg a été recommandée immédiatement avant la procédure. Les patients concernés ont donc reçu 300 mg au moment de la rando et 300 mg immédiatement après la procédure, soit une dose cumulée de 600 mg. Chez les 933 patients prétraités par Clopidogrel versus les 930 non prétraités dans la phase initiale, des résultats similaires à ceux de l'étude principale ont été observés, tant pour l'efficacité clinique que pour l'altérité.

Le laboratoire n'a pas soumis d'autres études que CREDO et PCI-CLARITY. Cependant, je pense important de rapporter les résultats de deux autres essais qui ont comparé en head-to-head deux nouvelles Thiénopyridines, le Prasugrel et le Ticagrelor, versus le Clopidogrel.

L'étude TRITON-TIMI 18 a inclus plus de 13 000 patients avec SCA et indications d'ICP, dont 26 % de STEMI. Et l'on voit que, dans toutes les études dont on parle aujourd'hui, les données sur le STEMI proviennent de sous-études planifiées ou d'analyses de sous-groupes, mais qu'il n'y a pas eu d'études spécifiquement désignées dans les STEMI avec l'ICP. Chez les patients STEMI, la coronarographie devait être réalisée 12 heures suivant l'apparition des symptômes. La supériorité de Prasugrel a été démontrée sur le MES avec un hazard ratio à 0,81, mais au prix d'un surrisque d'hémorragie majeure et d'hémorragie fatale. Des analyses de sous-groupes et des analyses post-hoc suggèrent un rapport bénéfice-risque défavorable chez les

patients avec antécédent d'AVC ischémique, on s'en doutait, et une absence de bénéfices de Prasugrel chez les sujets âgés, plus de 75 ans, et les petits poids.

L'étude PLATO a comparé Ticagrelor et Clopidogrel, plus de 18 000 patients, syndrome coronarien aigu. Et, là encore, ce n'est pas uniquement du STEMI, il n'y a que 37,5 % de STEMI. 61 % des patients ont une ICP en cours d'hospitalisation. Les critères de jugement sont habituels, la supériorité de Ticagrelor sur de Clopidogrel démontrée dans la population totale avec un hasard ratio 0,80. La différence était à la limite de la significativité dans le sous-groupe des STEMI. Dans la population totale, comme dans celle de STEMI, il n'a pas été observé de surrisque hémorragique.

Voici les principales preuves cliniques dont on dispose, et dont on dispose en réalité, depuis 15 ans. Que disent les guidelines les plus récents ? Que font-elles de ces données ? J'ai transcrit la synthèse des recommandations internationales 2023-2025 en notant que, fait exceptionnel, les recommandations européennes et américaines sont strictement superposables. Que disent-elles ? Une DAPT association aspirine et un puissant P2Y₁₂, Prasugrel ou Ticagrelor, est recommandée pour les patients avec SCA, avec une préférence pour Prasugrel en cas d'ICP. Le clopidogrel, qui se caractérise par une efficacité plus faible et une inhibition plaquettaire plus variable, peut être considéré comme alternative lorsque Prasugrel ou Ticagrelor sont contre-indiqués ou non disponibles, ou chez les patients considérés à haut risque hémorragique. Cette recommandation est de haut niveau, classe 1, avec un niveau d'évidence C, toutefois, autant pour l'ESC que pour l'AHA, il est ajouté que le clopidogrel peut également être considéré chez les patients âgés de plus de 70 ans, recommandation de classe 2D.

Avant de conclure, je dirais quelques mots sur une procédure, qui a eu un certain succès ces dernières années, la procédure de « desescalation », de « désescalade », c'est-à-dire de « switch » du Prasugrel ou du Ticagrelor vers le Clopidogrel après une semaine à un mois. La DAPT étant, ensuite, poursuivie pendant 12 mois, comme le recommandent les guidelines actuelles. Deux essais randomisés ont été publiés, dont un français – il faut le noter, ce n'est pas très fréquent – comparant poursuite de la DAPT initiale et switch vers le clopidogrel. Les résultats suggèrent une amélioration du rapport bénéfice/risque avec le clopidogrel, portée par un moindre risque hémorragique. Les guidelines attribuent à cette procédure une recommandation de classe 2B, avec un haut niveau d'évidence A, mais à condition que cette procédure soit réalisée au-delà de J30.

En conclusion, je dirais que, malgré des preuves cliniques anciennes et de niveau méthodologique discutable, le clopidogrel que l'on savait déjà très largement prescrit dans l'indication STEMI plus ICP, avant la récente AMM, garde, à mon sens, une place de seconde intention dans la stratégie thérapeutique. Je pense que le ciblage des guidelines est adapté et raisonnable. Et, malgré les limites du dossier, il me semblerait raisonnable de proposer un SMR suffisant dans cette indication nouvelle.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup, Monsieur Daubert. Monsieur Roustit ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT. - Je vais revenir principalement sur les deux essais que l'on a évoqués à l'instant. Le premier, c'est CLARITY-TIMI28, cette analyse de sous-groupe PCI-CLARITY. Je répète ce qui a déjà été dit, mais des patients randomisés entre février 2003 et

octobre 2004. Et l'on s'intéresse, là, à l'extension en ouvert dans un sous-groupe de patients, donc on perd, évidemment, le bénéfice de la randomisation, chez des patients qui ont reçu l'ICP. Le critère de jugement était un composite de décès cardiovasculaires, récidives d'infarctus ou AVC, entre la date d'ICP, pas la randomisation, et J30.

Pour compenser, justement, le problème de risque de déséquilibre entre les groupes, et le déséquilibre réel, il y a eu l'utilisation d'un score de propension qui a été inclus dans le modèle de régression logistique pour l'analyse du critère principal. Je pense que cela ne serait plus la pratique aujourd'hui, mais qui incluait des variables qui étaient elles-mêmes utilisées dans le modèle, ce qui peut poser un problème. Et le résultat principal, le professeur Daubert vient d'en parler, montre une différence significative entre ces deux groupes.

L'essai CREDO, le deuxième essai, je rappelle que c'est une population différente de la population concernée par la demande. Les patients étaient randomisés entre juin 1999 et avril 2001, donc c'est encore plus ancien. Deux objectifs dans cette étude, une évaluation relativement précoce à J28 et une évaluation à un an. Donc, finalement, c'est la seule étude pour laquelle on a des données d'un petit peu long terme, à un an.

On avait un problème, quand même, avec ce critère de jugement, que la cheffe de projet a qualifié d'exploratoire et à juste titre, parce que le calcul de N a été fait sur un critère, un composite qui associait décès, infarctus du myocarde et toutes revascularisations. De façon ponctuelle, l'AVC était mentionné dans le calcul d'effectifs, une fois sur les quatre mentions retrouvées dans le CSR. Peut-être était-ce pour des soucis de clarification de l'objectif. Ensuite, dans le CSR, il est mentionné que le critère principal est le décès, l'infarctus du myocarde, de l'AVC ou d'autres revascularisations dans la partie analyse. Et dans la publication, on ne retrouve plus les revascularisations.

Et cela pose un problème puisque, si l'on compare les résultats, on voit la courbe de survie qui est dans le CSR et qui devait être le critère de jugement principal, l'hypothèse a été émise là-dessus. Et vous voyez que ce n'est absolument pas significatif. Et l'on voit la figure, telle qu'elle est rapportée dans l'article qui, selon moi, n'a qu'une valeur exploratoire. Malheureusement, ce sont les seules données dont on dispose sur du long terme.

En plus de ces deux essais, le laboratoire nous a fourni trois méta-analyses sur la dose de charge. J'en ai retenu deux qui comparaient la dose de charge de 300 versus 600 mg. Avec, à chaque fois, des résultats en faveur d'une réduction du risque d'événement cardiovasculaire majeur avec la dose de 600 mg, sans augmentation apparente du risque hémorragique. Avec des limites dans ces deux méta-analyses. La première est qu'il n'y avait pas que des patients STEMI dedans, c'étaient des populations assez hétérogènes. Et la deuxième venait plus de la nature des essais. On avait une majorité d'études observationnelles ou de sous-groupes d'essais randomisés, avec seulement un seul essai contrôlé randomisé.

En conclusion, finalement, c'est un médicament ancien, l'usage est entré dans la pratique. L'étude qui a une population qui se rapproche le plus de la demande de remboursement est, finalement, cette étude post-hoc de CLARITY-TIMI 28, qui s'appelle PCI CLARITY. Avec, malgré tout, une évolution des pratiques, bien sûr, qui interroge, aussi, sur la validité des résultats plus de 20 ans après l'inclusion de ces patients-là. Sachant que c'est une étude dans laquelle

on perd le bénéfice de la randomisation et pour laquelle on n'a pas de données de bénéfices au-delà de 30 jours. À l'inverse, l'essai CREDO inclut une population différente et, à mon avis, on ne devrait pas retenir le critère à un an qui reste exploratoire du fait du spin de conclusion que je viens d'exposer à l'instant. Et les deux méta-analyses qui, malgré leur faiblesse, suggèrent une différence, avec une efficacité supérieure de la dose 600 mg sans risque hémorragique majeur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous trois. Monsieur Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ma question porte sur les comparateurs et, notamment, le ticagrelor. En effet, est paru un article, qui n'a pas dû t'échapper en décembre dernier, dans le BMJ, une analyse de l'étude PLATO, qui remet très largement en cause ces résultats. Et je me demandais s'il fallait considérer que le clopidogrel est réellement inférieur aux comparateurs ou, en tout cas, au ticagrelor. Ou si, finalement, il faut émettre un doute quant à cette assertion.

M. Le Pr DAUBERT.- Il est difficile de répondre à ta question. Déjà, dans l'étude PLATO, si l'on considérait uniquement le sous-groupe des STEMI plus ICP, il n'y avait pas de différence significative entre le ticagrelor et le clopidogrel. Pour l'indication qui nous concerne aujourd'hui, je pense que l'on n'a pas de preuve solide de cette supériorité, même si elle est reprise dans toutes les guidelines, aussi bien européennes qu'américaines. Je ne parle pas des indications en générale parce que toutes ces études, en réalité, ont inclus des SCA parmi lesquels un certain pourcentage de STEMI. C'était 26 % avec le BRILIQUE, c'était 37 % avec le Ticagrelor, mais cela n'était pas 100 %. On n'a pas d'étude spécifique dans les STEMI avec ICP, pris en charge en phase initiale. Cela n'existe pas. Parce que toutes ces études, quels que soient les produits, sont des études anciennes qui datent de dix ans pour les plus récentes à vingt ans pour les plus anciennes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai un commentaire, qui est peut-être un petit peu amateur, mais, aussi bien, à Monsieur Daubert qu'à Monsieur Roustit. Je trouve quand même que les notions de recul que l'on a, dans les différents essais, sont très discutables. Parce que, sur les essais pour lesquels on a peu de recul, de l'ordre d'un mois, les différences sont discutables. Et quand on regarde avec un an de recul, on perd toutes les différences attendues. Or, il me semble que, dans ces situations, on devrait ne tenir compte, quasiment, que des reculs d'une année au moins, me semble-t-il.

M. Le Pr DAUBERT.- Oui, mais, pour certaines études, on a un recul d'un an. Je ne sais pas si vous avez vu, la semaine dernière, ce n'est pas à prendre en considération parce que c'est une étude qui n'est publiée encore que sous forme d'abstract, mais, la semaine dernière, ont été communiqués, au congrès de l'AHA, les résultats d'une étude chinoise qui a comparé une prolongation de la double anti-agrégation plaquettaire pour une année supplémentaire comparée à l'aspirine. Et qui montre un bénéfice clinique significatif de la prolongation de la double anti-agrégation plaquettaire. C'est complètement à contre-courant, puisque la tendance, ces dernières années, était de réduire le plus possible la durée de DAPT chez les patients qui étaient à faible risque hémorragique. Plusieurs études allaient dans ce sens. Et cette étude chinoise vient créer le trouble, en démontrant que la prolongation de DAPT, avec le clopidogrel, j'insiste, améliore significativement les paramètres cliniques sur une année

supplémentaire. Donc, il y a quand même certains arguments qui permettent de penser que l'effet positif se poursuit effectivement au-delà de la première année. On a aussi des études récentes qui ont été publiées, en particulier, dans le Lancet, qui ont comparé, à l'arrêt de la DAPT, soit le clopidogrel seul, soit l'aspirine seule, et qui démontrent une supériorité indiscutable du clopidogrel seul par rapport à l'aspirine. Donc, là encore, c'est en prolongation, au-delà d'un an, mais ce sont des arguments pour penser que ce médicament ou cette classe de médicaments a une efficacité au-delà de la phase aiguë et sur le long terme.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais ce que je voulais dire, c'est que, si je ne me trompe pas, les données à un an dont on dispose, actuellement, je ne sais pas pour celles dont je viens de parler, mais elles sont observatoires.

M. Le Pr DAUBERT.- Non, elles ne sont pas observatoires.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Le problème est que, dans la population concernée, en tout cas, elles ne nous ont pas été fournies.

M. Le Pr DAUBERT.- Dans la population concernée, oui, si on considère uniquement la population STEMI-ICP, non, on n'a pas de données à long terme.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous sommes d'accord. Monsieur Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Du temps où le clopidogrel était largement plus utilisé, avait été abordée la notion de mauvais répondeur, puisque le clopidogrel est une pro-drogue. Et il était dit qu'à peu près 30 % des gens qui étaient mis sous clopidogrel n'étaient pas répondeurs. Et donc, un traitement qui pouvait être considéré comme inefficace. Je ne sais pas si l'article du BMJ fait référence et peut expliquer cette différence au sein de l'étude PLATO. Mais où en est-on par rapport à cette mauvaise réponse ? Puisque l'on considère que les caucasiens montrent 30 % de non-réponses au clopidogrel. Qu'en est-il aujourd'hui ?

M. Le Pr DAUBERT.- C'est l'un des problèmes du clopidogrel. Et c'est pour cela que les nouvelles Thiéno-pyridines, le BRILIQUE et l'EFFIENT ont été considérés comme plus stables et engendrant, donc, une réponse beaucoup plus homogène que le Clopidogrel. Cette mauvaise réponse du clopidogrel, ces mauvais répondeurs du clopidogrel, c'est l'équipe de la Pitié, de Gilles Montalescot, qui avait essayé de l'approcher et qui avait, avec un laboratoire de l'Hôtel-Dieu, imaginé un test génétique qui permettait, dans l'urgence, de prédire une mauvaise réponse et, donc, de sélectionner les bons répondeurs au clopidogrel. C'est vrai, c'est possible. Mais, dans la réalité qui est celle du STEMI où il faut prendre une décision extrêmement rapide, c'est tout à fait difficile à obtenir.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il me semble que des laboratoires avaient fait les tests au lit du patient. En tout cas, je connais des angioplasticiens qui faisaient cela.

M. Le Pr DAUBERT.- Oui, c'est cela. C'était dans les services de cardiologie interventionnelle, immédiatement lors de la prise en charge. Un prélèvement était fait et il était envoyé à ce laboratoire de l'Hôtel-Dieu. Le problème est que cela ne se ferait pas immédiatement ou la réponse n'est pas immédiate et que l'utilisation pratique s'est avérée extrêmement limitée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Bonnefoy-Cudraz ?

M. BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- Merci pour votre présentation, c'était vraiment très clair. Dans la pratique, au quotidien, en soins intensifs, on n'utilise pas le clopidogrel, sauf dans une indication très précise, qui représente quand même 15 % des infarctus, qui sont ceux sous anticoagulants oraux. Et c'est là que l'on est amené à prescrire le clopidogrel. Donc, c'est essentiellement les patients F1 et cela représente de l'ordre de 15 % des infarctus. En dehors de cette situation, on n'a pas d'indication du clopidogrel. Et donc, en réalité, on le prescrit, vous me corrigez, mais on le prescrit parce que, que ce soit pour le ticagrelor ou pour l'EFFIENT, le prasugrel, TRITON comme PLATO les présentaient comme une contre-indication de l'inclusion des patients avec anticoagulants oraux. J'aimerais avoir votre avis là-dessus.

Et derrière cela, pourquoi le laboratoire demande-t-il cela à votre avis ? Parce que c'est une deuxième intention, donc il ne va pas remettre en question la prééminence de ticagrelor et de prasugrel dans ces circonstances. Donc, pensez-vous qu'il s'agisse juste d'une régularisation ?

M. Le Pr DAUBERT.- Je me suis posé la question comme beaucoup d'autres. Je pense qu'il y avait une adaptation aux nouvelles recommandations, parce qu'en réalité, les indications qu'ils avaient jusqu'à présent ne couvraient pas du tout les pratiques actuelles. Donc, il a fallu se rapprocher des pratiques actuelles et essayer d'obtenir cette nouvelle indication, qu'ils ont obtenue finalement. Y a-t-il d'autres motifs derrière ? Je l'ignore. Je pense qu'il s'agit, surtout, de se mettre en accord avec les guidelines et avec les pratiques actuelles.

Concernant la première question, je pense qu'effectivement, si le clopidogrel a encore une utilité, aujourd'hui, c'est dans des sous-groupes très particuliers. C'est ce que disent, finalement, les recommandations de l'ESC et de l'ACC/AHA. Le clopidogrel a toujours une place chez les patients contre-indiqués aux autres thiéno-pyridines. Et, en particulier, je pense, même si cela n'est pas précisé, aux patients sous anticoagulants, je suis tout à fait d'accord avec vous. Qui sont loin d'être exceptionnels avec la prise en charge, en particulier, de la fibrillation atriale et de la prescription assez systématique d'anticoagulants oraux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Niaudet ?

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- J'ai une question concernant la demande actuelle, qui concerne le clopidogrel en association à l'aspirine. Mais, dans les deux essais qui ont été présentés, CLARITY et CREDO, était-ce associé à l'aspirine ou pas ?

M. Le Pr DAUBERT.- Oui, tout à fait.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- D'accord.

M. Le Pr DAUBERT.- En réalité, quand on parle de dose de charge, ce n'est pas une dose de charge seulement du P2Y12, c'est aussi une dose de charge d'aspirine. Et même la dose de charge d'aspirine est considérée comme la priorité dans des recommandations, avec une recommandation de classe 1A. La dose de charge de thiéno-pyridines n'a qu'une recommandation de classe 1B. Mais, de toute façon, les deux classes d'antiagrégant

plaquettaire sont associées à la phase initiale au niveau de la dose de charge et, ensuite, dans la poursuite de la DAPT, pendant douze mois, pour suivre les recommandations actuelles. Mais, comme vous l'avez vu, cela va peut-être évoluer, soit vers un raccourcissement, soit, au contraire, si l'on en croit les Chinois, vers une prolongation.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- D'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Merci, Monsieur Daubert de votre topo et de vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

M. Le Pr DAUBERT.- À bientôt.

(M. le Professeur Daubert quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou commentaires ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le laboratoire a demandé une inscription, uniquement, sur la liste collectivité, alors qu'il y a eu une demande de radiation en 2021 pour le PLAVIX, 75 mg. Or, depuis 2021, toute spécialité inscrite aux collectivités doit être inscrite sur la liste ville également.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas le même dosage.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Voilà. La demande d'inscription repose sur du PLAVIX 75 mg et 300 mg. Donc, on a demandé au laboratoire de modifier sa demande d'inscription pour une inscription sur liste ville. On n'a pas eu de réponse dans l'immédiat. Mais se pose la question de la place du 310 g en ville.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Et inversement, pour le 75 en salle.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, tout à fait. Donc, c'est une question en suspens. Et l'on attend une réponse du laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela est embêtant parce que cela conditionne, peut-être pas le vote que nous allons faire, mais la validation de l'avis, quand même. Parce que, concernant la rédaction de l'avis, cela ne se fera certainement pas sur table, bien sûr, mais peut-être ne l'adoptera-t-on que quand on aura précisé tout cela. Donc, peut-être faut-il indiquer, dans le compte-rendu, que c'est sous réserve d'une précision de l'industriel sur ces histoires de dosage.

Le Bureau suivait un petit peu la suggestion de Monsieur Daubert, c'est-à-dire proposer un SMR suffisant, mais modéré, une ASMR V et pas d'ISP. Ce que j'ai entendu me laisse bien dans cette optique.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour pas d'ISP. Il y a eu 20 voix pour le SMR modéré et 2 pour SMR faible, et unanimité pour ASMR V. C'est donc pas d'ISP, SMR modéré et ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Et adoption ultérieure. Merci.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du
laboratoire