

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

PLAVIX 75 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 28

PLAVIX 75 mg, comprimé pelliculé sous plaquettes thermoformées
Boîte de 28

Laboratoires SANOFI-SYNTHELABO FRANCE

clopidogrel

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 15 juillet 1988
9 septembre 2002 (extension d'indication)
(procédure européenne centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'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)** ».

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Clopidogrel hydrogène sulfate

1.2. Indications

Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements liés à l'athérombose :

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

. **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) (extension d'indication).**

Pour plus d'information se reporter à la sections 5.1 Propriétés pharmacodynamiques (RCP).

1.3. Posologie

- Chez l'adulte et chez le sujet âgé

1 comprimé de clopidogrel à 75 mg en une prise quotidienne, administré au cours ou en dehors des repas.

Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q) : le traitement par clopidogrel doit être initié par une dose de charge unique de 300 mg et doit ensuite être poursuivi par une prise quotidienne de 1 comprimé de clopidogrel à 75 mg, en association à l'AAS à la dose quotidienne de 75 mg – 325 mg. Les doses les plus élevées d'AAS ayant été associées à un risque plus élevé de saignement, il est recommandé de ne pas dépasser une dose d'AAS de 100 mg/j.

La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie. Les données de l'essai clinique supportent son utilisation jusqu'à 12 mois et le bénéfice maximum a été constaté au 3^{ème} mois (Cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Chez l'enfant et l'adolescent

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez les sujets âgés de moins de 18 ans.

1.4 Propriétés pharmacodynamiques

Le clopidogrel (PLAVIX) inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire, et donc l'activation du complexe GP IIb/IIIa provoqué par l'ADP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002-1)

B : sang et organes hématopoï étiques
B01 : antithrombotiques
B01A : antithrombotiques
B01AC : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue
B01AC04 : clopidogrel

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison : les antiagrégants plaquettaires.

Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase :

- l'acide acétylsalicylique et ses dérivés (KARDEGIC 75 mg, 160 mg, 300 mg ;
ASPIRINE PROTECT, CARDIOSOLUPSAN ; ASPIRINE UPSA 325 mg)

Antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa

formes injectables inscrites aux Collectivités :

- eptifibatide (INTEGRILIN)
- tirofiban (AGRASTAT)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments indiqués dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q (traitement anticoagulant).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans l'extension d'indication (patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST) : étude **CURE** (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events).

3.1. Efficacité

Méthodologie :

- étude multicentrique ;
- N = 12 562 patients (âge moyen 64,2 ans dont 38,5% de femmes) ;
- patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST de plus de 1 mm (angor instable ou infarctus du myocarde) survenu depuis moins de 24 heures ;
- patients ayant des signes objectifs de coronaropathie +/- des anomalies biochimiques ou électrocardiographiques ;
- randomisation en 2 groupes : clopidogrel (PLAVIX) 300 mg puis 75mg en 1 prise par jour (N = 6 259) ou placebo (N = 6 303) ;
- tous les patients reçoivent en association de **l'aspirine (AAS)** (75 à 325 mg/j) et les autres traitements standard ;
- Durée : 3 à 12 mois.

Critères de jugement :

- critère composite 1 : décès d'origine cardiovasculaire, 1^{ère} survenue d'un infarctus du myocarde non mortel ou d'un accident vasculaire cérébral.
- critère composite 2 : décès cardiovasculaire, 1^{ère} survenue d'un infarctus du myocarde non mortel, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une ischémie myocardique réfractaire.

- Traitements concomitants durant l'hospitalisation :

	CLOPIDOGREL	PLACEBO
Effectif (N)	N = 6 259	N = 6 303
Aspirine : N (%)	6 253 (99,9)	6 297 (99,9)
Héparinothérapie : N (%)	5 783 (92,4)	5 824 (92,4)
Bêta-bloquant : N (%)	5 264 (84,1)	5 263 (83,5)
Inhibiteurs calciques : N (%)	3 117 (49,8)	3 070 (48,7)
Inhibiteur de l'enzyme de conversion : N (%)	3 874 (61,9)	3 876 (61,5)
Hypolipémiant : N (%)	4 037 (64,5)	4 059 (64,4)

Résultats :

- Durée de suivi :

. moyenne : 9,4 mois.

. médiane : 10,8 mois.

- 13 perdus de vue.

- Résultats après un suivi moyen de 9,4 mois :

	CLOPIDOGREL	PLACEBO
Effectif (N)	6 259	6 303
Critère composite 1 : N (%)	582 (9,3)	719 (11,4)
Critère composite 2 : N (%)	1 035 (16,5)	1187 (18,8)
Infarctus du myocarde non fatal : N (%)	324 (5,2)	419 (6,7)
Ischémie réfractaire durant hospitalisation : N (%)	85 (1,4)	126 (2,0)
Hémorragies majeures : N (%)	232 (3,7)	170 (2,7)
Hémorragies mineures : N (%)	322 (5,1)	153 (2,4)
Arrêt pour effet(s) indésirable(s) : N (%)	1321 (21,1)	1185 (18,8)

3.2. Effets indésirables

Dans la prévention des accidents vasculaires ischémiques, on dispose des données issues de l'étude CAPRIE et de l'étude CURE.

Le risque de saignements majeurs (c'est-à-dire requérant une transfusion d'au moins 2 unités de sang), gastro-intestinaux, au point de ponction et mineurs est plus élevé sous clopidogrel (PLAVIX) que sous placebo. Il n'y a pas d'augmentation des saignements mettant en jeu le pronostic vital ou à issue fatale.

La fréquence des saignements majeurs est plus importante lorsque la dose associée d'AAS est supérieure à 100 mg/j.

3.3. Conclusion

En comparaison avec un placebo et en association avec le traitement standard comprenant de l'AAS (75 à 325 mg/j), le clopidogrel (PLAVIX) entraîne une réduction de 2,1 % du risque absolu de survenue du critère composite (décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC) – réduction du risque relatif de 20% ; il est donc nécessaire de traiter en moyenne 47 sujets pour éviter un événement de ce critère.

Il est nécessaire de traiter en moyenne 44 sujets pour éviter un événement du second critère composite (IDM non fatal, AVC, ischémie réfractaire). Le bénéfice concerne surtout la prévention des infarctus du myocarde.

Le bénéfice maximum est observé à 3 mois. Le surcroît de risque hémorragique versus traitement standard comprenant de l'AAS persiste au-delà.

NB Une analyse complémentaire menée parmi les patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire transluminale percutanée montre qu'un traitement par clopidogrel avant et après angioplastie permet de réduire le risque de décès cardiovasculaire ou d'infarctus de 31 % après 1 an.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif ;
Le rapport efficacité / effets indésirables est important ;
Cette spécialité est un médicament de première intention ;

Le niveau de service médical rendu par *PLAVIX 75 mg, comprimés* est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication :

L'amélioration du service médical rendu par clopidogrel (PLAVIX) est importante (niveau II), en terme d'efficacité, versus la prise en charge standard comprenant l'AAS.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique dans l'extension d'indication

Selon les recommandations européennes et américaines, la prise en charge des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST comprend une estimation régulière et précise du niveau de risque (selon le score TIMI : Time to Myocardial Ischemia/Infarction) ; ce score prend en compte notamment les données cliniques, les résultats de l'ECG et des marqueurs biologiques cardiaques (enzymatiques, troponine).

Une coronarographie peut être réalisée pour décider d'une angioplastie ou d'un pontage coronarien en urgence.

A la phase aiguë, il associe notamment la prescription d'une héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, d'aspirine (AAS), d'un bêta-bloquant.

Il est utile d'associer le clopidogrel (PLAVIX) avec l'aspirine.

Cette association est possible dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou conservatrice) et le niveau de risque estimé.

La durée optimale du traitement n'est pas connue ; elle est établie jusqu'à 3 mois ; au-delà, le bénéfice observé n'augmente pas tandis que le risque hémorragique (versus la prise en charge standard comprenant l'AAS) subsiste.

Après la phase aiguë, le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire doit être mis en œuvre : arrêt du tabac, exercice physique. Le traitement médicamenteux comprend un traitement antiagrégant plaquettaire associant l'aspirine associé ou non au clopidogrel prescrit de 1 à 9 mois, un bêta-bloquant, une statine. Ce traitement est préconisé chez les patients à risque faible ou ayant bénéficié d'une angioplastie (après avoir éliminé les patients à risque hémorragique élevé).

4.4. Population cible dans l'extension d'indication

En France, environ 150 000 patients chaque année présentent un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence dans l'extension d'indication

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%