



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

06 juin 2007

**PLAVIX 75 mg, comprimés pelliculés**

**B/28 (CIP 347 945.7)**

**B/50 (347 946.3)**

**PLAVIX 75 mg, comprimés pelliculés sous plaquette thermoformées**

**B/28 (CIP 350 644.4)**

**B/50 (562 020.4)**

**Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE**

clopidogrel

Liste I

ATC 2006 : B01AC04

Date de l'AMM de la nouvelle indication : 01 septembre 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle 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 »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif : clopidogrel

### 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 ischémique (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 :
  - 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).
  - **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.**

### 1.3. Posologie

Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST : le traitement par clopidogrel doit être débuté par une dose de charge, associé ou non à un traitement thrombolytique, et poursuivi par une prise quotidienne d'un comprimé à 75 mg en association à l'AAS. Chez les patients de plus de 75 ans le traitement par clopidogrel doit être débuté sans dose de charge. L'association médicamenteuse doit être débutée le plus tôt possible après le début des symptômes et poursuivie pendant au moins 4 semaines. Le bénéfice de l'association clopidogrel et AAS au-delà de 4 semaines n'a pas été étudié dans ce contexte.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2006 :

- B : Sang et organes hématopoïétiques
- 01: Anti thrombotiques
- A: Anti thrombotiques
- C : Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue
- 04 : Clopidogrel

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

En association à l'aspirine : aucun médicament

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- En tant que médicaments visant à réduire ou à limiter l'extension du thrombus artériel : traitement thrombolytique, anticoagulants comme les héparines et l'ensemble des antiagrégants plaquettaires.
- D'autres médicaments sont utilisés dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde, comme les bêtabloquants, les dérivés nitrés, les antalgiques, voire les IEC et les statines.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance du clopidogrel chez les patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage du segment ST ont été évaluées dans 2 études contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle: CLARITY et COMMIT

##### Etude CLARITY<sup>1</sup>

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance du clopidogrel (n=1 752) à celles du placebo (n=1 739), en tant que traitements associés à l'aspirine, chez des patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage ST et recevant un traitement fibrinolytique.

##### Méthodologie :

- étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle.
- critères d'inclusion : hommes et femmes de 18 à 75 ans, admis à l'hôpital dans les 12 premières heures d'un IDM avec sus-décalage du segment ST et pour lesquels un traitement thrombolytique a été programmé.
- les patients ont reçu du clopidogrel (dose de charge 300 mg puis 75 mg/jour,) ou un placebo, en association à l'aspirine (150 à 325 mg en dose de charge puis 75 à 162 mg/jour), à un agent fibrinolytique et, si indiqué, à une héparine.
- les patients ont été suivis pendant 30 jours.
- le critère principal de jugement a été un critère combiné défini par la survenue de : décès toutes causes, occlusion de l'artère responsable de l'infarctus vue à la coronarographie réalisée avant la sortie de l'hôpital et récurrence de l'IDM avant la coronarographie. Pour les patients n'ayant pas eu de coronarographie, le critère principal de jugement a été le décès ou la récurrence de l'IDM avant le 8<sup>ème</sup> jour ou avant la sortie de l'hôpital.

##### Résultats :

- Dans la population de l'étude, 29,2 % avaient plus de 65 ans et 19,7 % étaient des femmes. Parmi eux, 99,7% ont reçu des fibrinolytiques, 89,5 % une héparine, 78,7 % des bêtabloquants, 54,7 % des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et 63 % des statines. Une angioplastie coronaire a ensuite été réalisée chez 57,2% des patients du groupe clopidogrel et chez 56,6% des patients du groupe placebo.
- Ils ont été 15 % dans le groupe clopidogrel et 21,7 % dans le groupe placebo à présenter un des événements du critère principal, soit une réduction du risque absolu de 6,7 % et du risque relatif de 36 % en faveur du clopidogrel (IC 95% : 24-47 ; p<0,001). Cet effet est essentiellement dû à une diminution du risque de nouvelle occlusion de l'artère responsable de l'infarctus (Cf. tableau).
- Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la mortalité totale, un des critères secondaires de cette étude.

---

1 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89

	clopidogrel (n=1 752)	placebo (n=1 739)	RRR (95% IC)	p
Critère de jugement principal (mortalité totale, récurrence d'infarctus, nouvelle occlusion de l'artère à la coronarographie)	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

Au total, cette étude a montré que chez des patients de moins de 75 ans, un traitement antiagrégant plaquettaire combiné (clopidogrel et aspirine) permettait de réduire de manière plus importante que l'aspirine seule le risque de nouvelle occlusion de l'artère coronaire après IDM avec sus-décalage ST, chez des patients ayant bénéficié d'un traitement fibrinolytique (RRR de 36% et RRA de 6,7% sur le critère combiné décrit plus haut). Aucune différence n'a été observée sur la mortalité totale ni sur la récurrence d'infarctus.

## Etude COMMIT<sup>2</sup>

Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance du clopidogrel (n=22 961) à celles du placebo (n=22 891), en tant que traitements associés à l'aspirine, chez des patients ayant un IDM

### Méthodologie :

- étude réalisée en Chine selon un plan factoriel 2 x 2, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle.
- critères d'inclusion : hommes et femmes admis à l'hôpital dans les 24 heures après le début des symptômes associés à des anomalies ECG (sus-décalage du segment ST, sous-décalage du segment ST ou bloc de branche gauche)
- les patients ont reçu du clopidogrel (75 mg/jour) ou un placebo, en association à l'aspirine (162 mg/jour) pendant 28 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital.
- les patients ont été suivis pendant 28 jours.
- les deux critères principaux de jugement ont été les décès toutes causes et la 1<sup>ère</sup> survenue d'un événement d'un critère combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès.

### Résultats :

- dans la population de l'étude, 58,4 % avaient plus de 60 ans (26 % avaient 70 ans ou plus), 27,8 % étaient des femmes ; 54,5 % ont reçu un traitement fibrinolytique.
- le taux de décès toutes causes a été de 7,5% dans le groupe clopidogrel et de 8,1% dans le groupe placebo, soit une réduction du risque relatif de 7% (p=0,029) et une réduction du risque absolu de 0,6%.
- le risque relatif du critère combiné associant récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès a été réduit de 9 % (p=0,002), soit une réduction du risque absolu de 0,9 %. Ce bénéfice a été homogène quel que soit l'âge, le sexe et la présence ou non d'un traitement fibrinolytique et a été observé dès les premières 24 heures.

2 COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21

	Clopidogrel (n=22 961)	Placebo (n=22 891)	RRR (95% IC) RRA	p
Critère combiné (décès toutes causes, récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral)	2 121 (9,2%)	2 310 (10,1%)	0,91 [0,86 – 0,97] RRA = 0,9%	p=0,002
Décès toutes causes	1 726 (7,5%)	1 845 (8,1%)	0,93 [0,87 – 0,99] RRA = 0,6%	p=0,03

Au total, cette étude a montré qu'un traitement antiagrégant plaquettaire combiné par clopidogrel et aspirine a permis de réduire la mortalité totale (RRR de 7% et RRA de 0,5%) et la survenue de récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès (RRR de 9 % et RRA de 0,9%) chez des patients hospitalisés pour un IDM. La moitié des patients a bénéficié d'un traitement fibrinolytique pendant l'hospitalisation.

### 3.2. Effets indésirables

Chez les patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage du segment ST, la tolérance du clopidogrel a été évaluée dans les deux études d'une durée de 1 mois, CLARITY et COMMIT

Troubles hémorragiques : dans les deux études, la fréquence des saignements majeurs a été similaire entre les deux groupes (CLARITY : 1,3% dans le groupe clopidogrel, 1,1% dans le groupe placebo ; COMMIT : 0,6% versus 0,5%)

Dans l'étude CLARITY, la fréquence des hémorragies intracrâniennes (0,5% versus 0,7% dans les groupes clopidogrel+AAS et placebo+AAS) n'a pas été différente entre les deux groupes.

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du clopidogrel chez les patients ayant un IDM aigu avec sus-décalage du segment ST ont été évaluées pendant une durée limitée à 1 mois, dans 2 études contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle: CLARITY et COMMIT.

L'étude CLARITY a montré que chez des patients de moins de 75 ans, un traitement antiagrégant plaquettaire combiné (clopidogrel et aspirine) permettait de réduire de manière plus importante que l'aspirine seule le risque de nouvelle occlusion de l'artère coronaire après IDM avec sus-décalage ST, chez des patients ayant bénéficié d'un traitement fibrinolytique (RRR de 36% et RRA de 6,7% sur un critère combiné prenant en compte cet élément). Aucune différence n'a été observée sur la mortalité totale et la récurrence d'infarctus.

L'étude COMMIT a montré qu'un traitement de 28 jours par antiagrégant plaquettaire combiné (clopidogrel et aspirine) a permis de réduire la mortalité totale (RRR de 7% et RRA de 0,5%) et la survenue de récurrence d'infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès (RRR de 9 % et RRA de 0,9%) chez des patients admis à l'hôpital pour un IDM, la moitié ayant bénéficié d'un traitement fibrinolytique durant l'hospitalisation. La quantité d'effet est donc minime.

Par ailleurs, la question de la transposabilité des résultats de cette étude à la population et au système de prise en charge français se pose.

Dans les deux études, la fréquence des saignements majeurs a été similaire entre les deux groupes (CLARITY : 1,3% dans le groupe clopidogrel, 1,1% dans le groupe placebo ; COMMIT : 0,6% versus 0,5%).

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les risques de récurrence ou d'aggravation dans les suites d'un infarctus du myocarde traité ou non par fibrinolyse représentent des situations graves qui engagent souvent le pronostic vital.

Dans ces cas, le rapport efficacité/effets indésirables d'un traitement antiagrégant plaquettaire associant clopidogrel et aspirine est important.

Il s'agit d'un traitement à visée préventive. En effet, ce traitement a comme objectif de prévenir la réocclusion de l'artère coronaire dans les suites d'une fibrinolyse ou de prévenir l'aggravation de l'infarctus.

L'alternative thérapeutique est constituée par l'aspirine seule. L'association clopidogrel / aspirine a montré une meilleure efficacité par rapport à l'aspirine seule et permet ainsi de répondre à un besoin thérapeutique.

Intérêt en santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui de l'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage de ST éligible à un traitement thrombolytique est faible en raison du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prévention secondaire de l'IDM avec sus-décalage de ST constitue encore un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO).

Compte tenu de la prise en charge précoce par angioplastie qui est la règle, la population cible de PLAVIX dans cette indication est réduite. Par ailleurs, compte tenu des données disponibles et des thérapeutiques existantes, l'impact attendu en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité ne peut être que faible.

Enfin, la transposabilité des résultats de l'étude chinoise COMMIT à la pratique clinique française n'est pas assurée (profil des patients et système de prise en charge pouvant différer, absence d'information dans l'étude sur le recours à l'angioplastie).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité PLAVIX dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par PLAVIX dans cette nouvelle indication est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu :

La Commission de la Transparence considère que dans cette nouvelle indication, la spécialité PLAVIX apporte une ASMR III (modérée) dans la prise en charge des patients.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon la récente conférence de consensus française<sup>3</sup>, la désobstruction coronaire précoce à la phase aiguë de l'IDM contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre les deux techniques disponibles (angioplastie ou fibrinolyse) se fait au regard de la situation clinique, surtout en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie.

Lorsqu'un traitement antithrombotique doit être mis en route, il a comme objectif de prévenir une réaction thrombotique excessive favorisée par la thrombolyse ou l'angioplastie et de prévenir ainsi la ré-occlusion artérielle. L'utilisation du clopidogrel est recommandée, soit en association à l'aspirine, soit seul si l'aspirine est contre-indiquée.

---

3 Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la haute Autorité de santé ; 06 février 2007

#### Choix de la technique de désobstruction coronaire

Selon les recommandations de la société européenne de cardiologie de 2003, l'angioplastie primaire est à favoriser lorsqu'elle peut être réalisée dans les 90 minutes suivant la prise de contact avec l'équipe d'urgence. Les thrombolytiques sont indiqués lorsqu'il y a difficulté ou pas de possibilité d'atteindre, dans des temps raisonnables (90 mn) un centre capable de faire des angioplasties en urgence ; dans ce cas d'ailleurs, la thrombolyse a d'autant plus de succès qu'elle est débutée tôt, voire en pré-hospitalier. Elle est souvent suivie d'une coronarographie différée avec angioplastie si nécessaire

#### **4.4. Population cible**

La population cible est représentée par les patients ayant eu un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, éligibles à un traitement thrombolytique.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Selon les données PMSI 2004 fournies par la firme, cette situation concernerait environ 56 000 patients par an en France.
- Parmi eux, un tiers seraient actuellement traités par thrombolyse avec ou sans angiographie différée.

Sur ces bases, la population cible de PLAVIX dans cette nouvelle indication serait au plus de 18 000 patients.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/28 ; B/50) dans la nouvelle indication.

La Commission rappelle qu'une étude a été demandée par la DGS suite au précédent avis PLAVIX. Cette étude sur le point de débiter, inclut notamment les patients traités par clopidogrel + aspirine dans les suites d'un IDM aigu avec ou sans sus-décalage du segment ST. La Commission demande à être destinataire des résultats de cette étude.

##### 4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours

##### 4.5.2 Taux de remboursement : 65%