



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 juillet 2009

EFIENT 10 mg, comprimés pelliculés
Boîte de 30 (code CIP 392 120-3)
Boîte de 90 (code CIP : 574 530-2)

Laboratoire LILLY

Prasugrel chlorhydrate

ATC : B01AC22

Liste I

Date de l'AMM (procédure d'enregistrement européenne centralisée) : 25 février 2009
(Pays rapporteurs : Danemark/Espagne)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

Note : Dans le cadre de l'ATU nominative accordée par l'AFSSAPS entre le 29 septembre 2008 et le 12 juin 2009, 35 patients ont reçu prasugrel « dans le traitement d'un SCA pris en charge par intervention coronaire percutanée (ICP) avec implantation d'un stent compliquée d'une thrombose de stent malgré un traitement par PLAVIX à la dose minimale de 150 mg/j ».

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

Prasugrel chlorhydrate

1.2. Originalité

Prasugrel appartient à la famille des thiénoypyridines. Le prasugrel est une pro-drogue métabolisée en un métabolite actif puis en métabolites inactifs.

1.3. Indication

« EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée ».

1.4. Posologie

« Une dose de charge de 60 mg suivie d'une dose d'entretien de 10 mg x1/j pendant une durée de 12 mois, à moins qu'un arrêt soit cliniquement indiqué.

Les patients doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique tous les jours (dose de 75 mg à 325 mg).

Situations particulières :

- Patients de plus de 75 ans : L'utilisation d'EFIENT est en général déconseillée. Dans l'étude de phase III, ces patients ont eu un risque accru de saignement, y compris fatal, par comparaison avec les patients de moins de 75 ans. La dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée. Si, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur, le traitement est jugé nécessaire, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Mais les données sur la dose de 5 mg sont basées seulement sur des analyses pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ; aucune donnée de tolérance de cette dose n'est actuellement disponible chez ces patients.

- L'expérience thérapeutique avec le prasugrel est limitée chez les patients asiatiques.

- Patients de poids < 60 kg : EFIENT doit être administré sous forme d'une dose de charge unique de 60 mg puis poursuivi à une dose de 5 mg x1/j. La dose d'entretien de 10 mg n'est pas recommandée en raison d'une augmentation de l'exposition au métabolite actif du prasugrel et à un risque accru de saignement chez ces patients lorsqu'ils reçoivent une dose quotidienne de 10 mg par comparaison avec les patients \geq 60 kg. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la dose de 5 mg n'ont pas été évaluées de manière prospective.

- Enfants et adolescents (< 18 ans) : EFIENT n'est pas recommandé en raison de l'absence de données sur sa sécurité d'emploi et son efficacité.

- Insuffisance rénale et/ou hépatique légère à modérée : aucun ajustement posologique préconisé mais l'expérience thérapeutique est limitée chez ces patients ».

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC (2009) :

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01A	Antithrombotiques
B01AC	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue
B01AC22	Prasugrel

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres antiagrégants plaquettaire, thiénoxyridine :

	Classe	Indication (s)
Clopidogrel PLAVIX 75 et 300 mg, comprimés	Antiagrégant plaquettaire, Thiénoxyridine	Le clopidogrel est indiqué chez l'adulte 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), 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.
Ticlopidine TICLID 250 mg, comprimés	Antiagrégant plaquettaire, Thiénoxyridine	Prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent). Prévention des complications thrombotiques artérielles (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, mort de cause vasculaire) après un premier accident ischémique cérébral lié à l'athérosclérose. Une étude clinique a mis en évidence une efficacité quelque peu supérieure de la ticlopidine par rapport à l'aspirine dans la prévention secondaire de ces complications thrombotiques, efficacité qu'il convient de mettre en balance avec les effets indésirables de la ticlopidine.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique (antithrombotiques)

2.3.1 Antithrombotiques inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

	Classe	Indication (s)
Acide acétylsalicylique : Aspirine 75 à 325 mg/j KARGEKIC 75 mg ; ASPIRINE UPSA 325 mg ; ASPIRINE PROTECT 300 mg ; PRAVADUAL CARDIOSOLUPSAN 100 mg ;	Antiagrégant plaquettaire, inhibiteur de la cyclo-oxygénase	Prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose : - réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire : . après infarctus du myocarde ; . dans le cadre de l'angor stable et instable ; . lors d'angioplastie coronaire transluminale ; . après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué ; - réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire. PRAVADUAL associe 81 mg d'aspirine + 40 mg pravastatine : Il est indiqué en « Prévention secondaire : réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, lorsque l'association de pravastatine et d'une faible dose d'acide acétylsalicylique est considérée comme appropriée, en plus de la correction des autres facteurs de risque ».
Abciximab : REOPRO 2mg/ml sol inj p perf	Antiagrégant plaquettaire, anti GPIIb/IIIa	En complément de l'administration d'héparine et d'acide acétylsalicylique, dans : - Intervention coronarienne percutanée : Prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée (angioplastie à ballonnet, athérectomie et pose d'un stent) : cf Pharmacodynamie. - Angor instable : Réduction à court terme (1 mois) du risque d'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel, chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.
Eptifibatide : INTEGRILIN 0,75 et 2 mg/mL	Antiagrégant plaquettaire, anti GPIIb/IIIa	En association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.
Tirofiban : AGRASTAT 50 et 250 µg/ml et	Antiagrégant plaquettaire, anti GPIIb/IIIa	En association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée : Prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q, dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

2.3.2 Antithrombotiques anticoagulants

	Classe	Indication (s)
Enoxaparine : (1) et (2) LOVENOX 6 000 UI anti-Xa/0,6 ml, 8 000 UI anti-Xa/0,8 ml, 10 000 UI anti-Xa/1 ml 30 000 UI anti-Xa/3 ml Daltéparine sodique : (1) FRAGMINE 7500 UI anti-Xa/0,75 ml 10 000 UI anti-Xa/1 ml Nadroparine calcique : (1) FRAXIPARINE 9500 UI/ml	Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	(1)- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine. (2)- Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.
Héparine calcique CALCIPARINE Héparine sodique HEPARINE CHOAY HEPARINE PANPHARMA	Héparines fractionnées (HNF) non	Traitement de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë.
Fondaparinux sodique : ARIXTRA 2,5 mg		Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée. Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion.
Bivalirudine ANGIOX 250 mg		Traitement des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA ; angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-)) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. ANGIOX doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel. Anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP).

N.B. D'autres médicaments sont utilisés dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde, comme les bêta-bloquants, les dérivés nitrés, les antalgiques, les IEC et les statines.

Rappel de la posologie recommandée pour le clopidogrel (RCP de PLAVIX) :

- SCA ST - : dose de charge de 300 mg puis 75 mg x1/j (en association à l'AAS à la dose quotidienne de 75 mg à 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/jour. **La durée optimale du traitement n'a pas été formellement établie.** Les données de l'essai clinique supportent son **utilisation jusqu'à 12 mois** et le bénéfice maximum a été constaté à 3 mois.

- SCA ST + : dose de charge de 300 mg, associé ou non à un traitement thrombolytique, puis 75 mg x1/j en association à l'AAS. Pas de dose de charge chez les patients de plus de 75 ans. 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.**

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

EFIENT (prasugrel) a fait l'objet d'une étude clinique de phase III, comparative : TRITON-TIMI 38.

3.1 Etude TRITON-TIMI 38 (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel thrombolysis in myocardial Infarction)-38^{1,2}

Objectif de l'étude : démontrer la supériorité de prasugrel (EFIENT) + aspirine versus clopidogrel (PLAVIX) + aspirine dans le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) requérant une intervention coronaire percutanée (ICP), après un suivi médian d'au moins 12 mois de traitement (prévention cardiovasculaire secondaire).

Plan d'étude : étude comparative de supériorité randomisée double aveugle. Les patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes suivants : prasugrel + aspirine ou aspirine + clopidogrel (groupe témoin). La randomisation a été stratifiée selon le type de SCA (angor instable et NSTEMI (SCA ST -) ou STEMI (SCA ST +)).

Quatre situations cliniques étaient possibles :

- angor instable avec un risque d'infarctus du myocarde modéré à élevé (score de gravité TIMI ≥ 3) ;
- SCA ST - à risque modéré à élevé (score TIMI ≥ 3) ;
- SCA ST +, les symptômes datant de moins de 12 h ;
- SCA ST +, les symptômes datant de plus de 12 h : patients ayant bénéficié d'un traitement médical et pour lesquels une ICP était possible dans un délai de 14 jours (par exemple permettant le transfert dans un service équipé) ;

Critères d'inclusion : patients âgés de 18 ans ou plus ayant une douleur thoracique aiguë et des signes électrocardiographiques et biologiques évocateurs d'un diagnostic de SCA. Ces patients devaient être traités par ICP après réalisation d'une angiographie.

Critère de non-inclusion : patients à risque hémorragique (avec des antécédents d'AVC hémorragique ou d'AVC ischémique récent par exemple).

Posologie des traitements comparés :

- Prasugrel : une dose de charge de 60 mg puis 10 mg/j, per os.
- Clopidogrel : une dose de charge de 300 mg puis 75 mg/j, per os.
- Aspirine : une dose de charge de 75 à 325 mg per os ou de 250 à 500 mg IV dans les 24 heures précédant l'angioplastie, puis 75 à 162 mg/j.

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'intervention coronaire percutanée 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.

Critère principal de jugement : délai entre la randomisation et la survenue du premier des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal (critère combiné).

1 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.

2 Dans le rapport d'évaluation européen (EPAR), l'étude TRITON TIMI-38 est l'étude pivot H7T-MC-TAAL.

Parmi les critères secondaires et autres critères :

- décès de toute cause
- chaque élément du critère principal de jugement à 30 et 90 jours
- incidence de survenue des thromboses de stent (médiane de suivi d'au moins 12 mois)
- critère composite : décès toute cause, IDM non fatal, AVC non fatal (bénéfice clinique net)
- risque hémorragique non lié à une revascularisation coronaire par pontage : cf. chapitre Effets indésirables ci-après).

Résultats :

Caractéristiques de la population évaluée

Pour les 13 608 patients randomisés (dont 146 patients français) :

- moyenne d'âge de 61 ans ; 13 % âgés de plus de 75 ans ; 73% d'hommes
- près de 10% ont une clairance de la créatinine < 60 ml/min
- près de 23% ont un diabète sucré.

Concernant le type de SCA, la majorité des patients (74%) ont été inclus pour un UA/NSTEMI (SCA ST -).

Près d'un tiers (1 094 sur 3 534 patients) avaient un STEMI (SCA ST +) datant de plus de 12 heures. Les patients STEMI avaient moins d'antécédents cardiovasculaires que les UA/NSTEMI, avec près de deux fois moins de patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (environ 10% et 20%) ou de sténose > 50% à la coronarographie (environ 9% et 23%). Seuls 6% de ces patients avaient déjà eu recours à une angioplastie en comparaison à 15% pour les patients UA/NSTEMI. Seuls 2% avaient déjà eu recours à un pontage en comparaison à plus de 9% pour les patients UA/NSTEMI.

Délais de prise en 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 ; de 29,5 heures pour les patients UA/NSTEMI dans les deux groupes de traitement et de 48,2 heures (prasugrel) et 47,9 heures (clopidogrel) pour les patients STEMI dont le début des symptômes dataient de plus de 12 heures.

Les patients ont été traités pendant une durée médiane de 14,5 mois (6-15 mois).

En dehors de l'aspirine (100 à 200 mg/j chez près de la moitié des patients), d'autres traitements tels que l'héparine et les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa, ont été administrés selon la décision du médecin. Environ 40% des patients (dans chacun des groupes de traitement) ont reçu des inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa (aucune information disponible concernant le type d'inhibiteurs aux récepteurs GPIIb/IIIa utilisé). Environ 98% des patients (dans chacun des groupes de traitement) ont reçu des anticoagulants antithrombines (héparine, héparine de bas poids moléculaire, bivalirudine ou un autre agent) directement en complément de l'ICP.

Les deux cohortes AI/NSTEMI et STEMI avaient des risques de base différents et leur prise en charge initiale a été sensiblement différente :

- les patients UA/NSTEMI ont eu plus souvent une ICP multiple (16% versus 8%),
- le stent était plus souvent actif dans la cohorte UA/NSTEMI (52% des patients) et plus souvent nu dans la cohorte STEMI (65% des patients),
- les anti-GPIIb/IIIa ont été plus souvent utilisés pour les patients STEMI (54%) que pour les patients UA/NSTEMI (35%).

Résultats d'efficacité (analyse en intention de traiter)

L'analyse du critère de jugement dans la population globale dépendait de la démonstration préalable de supériorité du prasugrel sur le clopidogrel dans la cohorte AI/NSTEMI (SCA

ST-). Les résultats dans la population globale et chez les patients des deux cohortes sont présentés ci dessous :

Résultats dans la population globale et selon le type de SCA sur le critère principal de jugement et ses composantes

Evénements des critères d'évaluation N (%)	Prasugrel + Aspirine	Clopidogrel + Aspirine	Risque relatif (IC à 95%)	Valeur de p
Population globale (SCA)				
	6 813	6 795		
Critère principal de jugement	643 (9,4)	781 (11,5)	0,812 (0,732 ; 0,902)	< 0,001
Décès CV	133 (2,0)	150 (2,2)	0,886 (0,701 ; 1,118)	0,307
IDM non fatal	475 (7,0)	620 (9,1)	0,757 (0,672 ; 0,853)	< 0,001
AVC non fatal	61 (0,9)	60 (0,9)	1,016 (0,712 ; 1,451)	0,930
Décès toute cause	188 (2,8)	197 (2,9)	0,953 (0,781 ; 1,164)	0,639
SCA ST – (AI, NSTEMI)				
	5 044	5 030		
Critère principal de jugement	469 (9,3)	565 (11,2)	0,820 (0,726 ; 0,927)	0,002
Décès CV	90 (1,8)	92 (1,8)	0,979 (0,732 ; 1,309)	0,885
IDM non fatal	357 (7,1)	464 (9,2)	0,761 (0,663 ; 0,873)	< 0,001
AVC non fatal	40 (0,8)	41 (0,8)	0,979 (0,633 ; 1,513)	0,922
Décès toute cause	130 (2,6)	121 (2,4)	1,076 (0,840 ; 1,378)	0,563
SCA ST + (STEMI)				
	1 769	1 765		
Critère principal de jugement	174 (9,8)	216 (12,2)	0,793 (0,649 ; 0,968)	0,019
Décès CV	43 (2,4)	58 (3,3)	0,738 (0,497 ; 1,094)	0,129
IDM non fatal	118 (6,7)	156 (8,8)	0,746 (0,588 ; 0,948)	0,016
AVC non fatal	21 (1,2)	19 (1,1)	1,097 (0,590 ; 2,040)	0,770
Décès toute cause	58 (3,3)	76 (4,3)	0,759 (0,539 ; 1,068)	0,113

Autres résultats

- Il y a eu moins de thrombose de stent « certaine ou probable à la fin de l'étude » dans le groupe prasugrel (0,9%) que dans le groupe clopidogrel (1,8%) p < 0,001, soit une réduction du risque relatif de 50 % pendant la période de suivi de 15 mois. Ce bénéfice a été observé dès le début du traitement et au-delà de 30 jours, pour les stents métalliques ou pharmaco-actifs.

- Le recours à une revascularisation en urgence a été moins fréquent avec prasugrel (2,5%) qu'avec clopidogrel (3,7%), p < 0,001.

- Une réduction du risque absolu de 2,1% (p<0,001) et du risque relatif de 20% du critère composite ischémique a été observée en faveur du prasugrel par rapport au clopidogrel dans

la population de cette étude. Ce bénéfice a été essentiellement en relation avec une réduction de survenue des infarctus du myocarde.

- 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 (globale, SCA ST + ou -).

Notes

- - En dehors des patients STEMI dont les signes cliniques avaient débuté depuis moins de 12 heures au moment de la prise en charge et pour lesquels le traitement pouvait être administré avant l'angiographie dès que l'angioplastie était envisagée, le clopidogrel a été administré avec une dose de charge de 300 mg et après connaissance des résultats de l'angiographie. Cette stratégie a été discutée par l'EMA. Une dose de charge de 600 ou 900 mg pourrait être plus efficace et est actuellement recommandée par l'ESC (RBP 2007). Mais les données cliniques disponibles pour pouvoir recommander ces posologies ont un niveau de preuve faible (pas de donnée randomisée comparative) et les résultats de l'étude TRITON ne semblent pas avoir été influencés par le délai d'administration (résultats similaires selon que l'analyse soit faite pour les événements survenant au cours des trois premiers jours ou à partir du 4^{ème} jour). La dose de charge de 300 mg a été considérée par l'EMA comme acceptable si elle est administrée aussi précocement que possible.

- Dans l'étude TRITON, pour les 25% de patients qui ont reçu la dose de charge avant la réalisation de l'ICP, il n'a pas été observé d'interaction significative entre le moment de l'administration de la dose de charge et le résultat du critère principal.

Il ressort de ces résultats que l'association prasugrel + aspirine a été plus efficace que l'association clopidogrel + aspirine après un suivi médian de 15 mois de traitement pour prévenir la survenue d'infarctus du myocarde (morbidité) mais sans différence sur la mortalité de cause cardiovasculaire (et globale).

3.2 Survenue d'effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables du prasugrel repose essentiellement sur les données de l'étude de phase III versus clopidogrel (TRITON TIMI-38) dans laquelle 6 741 patients ont été traités par prasugrel pendant une durée médiane de 14,5 mois (5 802 patients ont été traités plus de 6 mois et 4 136 patients plus de 1 an). Le taux d'arrêt du médicament dû à des effets indésirables a été de 7,2 % pour le prasugrel et de 6,3 % pour le clopidogrel. La survenue d'une hémorragie a été l'effet indésirable conduisant le plus fréquemment à l'arrêt du traitement avec les deux médicaments à l'étude (2,5 % pour le prasugrel et 1,4 % pour le clopidogrel).

Saignement sans rapport avec un pontage coronaire (PC)

Incidence de saignement sans rapport avec un PC^a (% de patients)

Événement	Tous les SCA		AI/NSTEMI		STEMI	
	Prasugrel ^b +ASA (N=6 741)	Clopidogrel ^b +ASA (N=6 716)	Prasugrel ^b +ASA (N=5 001)	Clopidogrel ^b +ASA (N=4 980)	Prasugrel ^b +ASA (N=1 740)	Clopidogrel ^b +ASA (N=1 736)
Saignement majeur ^c	2,2	1,7	2,2	1,6	2,2	2,0
Engageant le pronostic vital ^d	1,3	0,8	1,3	0,8	1,2	1,0
Fatal	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
HIC symptomatique ^e	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
Nécessitant des inotropes	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,2
Nécessitant une intervention chirurgicale	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1	0,2
Nécessitant une transfusion (≥ 4 unités)	0,7	0,5	0,6	0,3	0,8	0,8
Saignement mineur ^f	2,4	1,9	2,3	1,6	2,7	2,6

a Événements évalués de façon centralisée et définis par les critères du groupe de l'étude TIMI (thrombolysis in myocardial infarction)

b Si nécessaire, d'autres traitements habituels ont été utilisés.

c selon les critères TIMI : Toute hémorragie intracrânienne ou tout saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ≥ 5 g/dL.

d Les saignements engageant le pronostic vital des patients constituent une sous-série de saignement majeur selon les critères TIMI et comprennent les types mis en retrait dans les lignes en dessous. Les patients peuvent être comptabilisés dans plusieurs lignes.

e HIC=hémorragie intracrânienne.

f selon les critères TIMI Saignement cliniquement patent associé à une baisse de l'hémoglobine ≥ 3 g/dL mais < 5 g/dL.

L'incidence des saignements majeurs (critères TIMI) sans rapport avec un pontage coronaire, 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 et dans la population AI/NSTEMI. Aucune différence significative n'a été observée dans la population STEMI.

Le site de saignement spontané le plus fréquent a été le tractus gastro-intestinal (1,7% avec prasugrel et 1,3% avec clopidogrel) ; le site de saignement provoqué le plus fréquent a été le site de ponction artérielle (1,3 % avec prasugrel et 1,2 % avec clopidogrel).

Cas des patients de plus de 75 ans

Dans l'étude TRITON-TIMI 38, les taux de saignements majeurs ou mineurs, sans rapport avec un PC, pour les patients des deux groupes d'âge, ont été les suivants :

Age (N)	Prasugrel % (% fatal)	Clopidogrel % (% fatal)
≥ 75 ans (1 785)	9,0 (1,0)	6,9 (0,1)
< 75 ans (11 672)	3,8 (0,2)	2,9 (0,1)

Ces patients ont donc eu un risque accru de saignement, y compris fatal, en comparaison des patients de moins de 75 ans.

Cas des patients de moins de 60 kg

Dans l'étude TRITON-TIMI 38, les taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, sans rapport avec un PC, pour les patients des deux groupes de poids, ont été les suivants :

Poids (N)	Prasugrel	Clopidogrel
< 60 kg (664)	10,1 % (0 % fatal)	6,5 % (0,3 % fatal)
≥ 60 kg (12 672)	4,2 % (0,3 % fatal)	3,3 % (0,1 % fatal)

Chez les patients de plus de 60 kg et de moins de 75 ans, les taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI sans rapport avec un PC ont été de 3,6% sous prasugrel et de 2,8% sous clopidogrel ; les taux de saignement fatal ont été de 0,2% sous prasugrel et de 0,1% sous clopidogrel.

Saignement en rapport avec un pontage coronarien (PC)

Dans l'étude TRITON, 437 patients ont subi un PC (soit 3,2% des patients inclus). Parmi ces patients, les taux de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI, en rapport avec un PC, ont été de 14,1% dans le groupe prasugrel et de 4,5% dans le groupe clopidogrel. Le risque majoré d'événements hémorragiques chez les sujets traités par prasugrel a persisté jusqu'à 7 jours après la dernière dose du médicament de l'étude. Pour les patients ayant reçu la thiénoxyridine dans les 3 jours précédant le PC, les fréquences de saignement majeur ou mineur selon les critères TIMI ont été de 26,7% (12 des 45 patients) dans le groupe prasugrel, contre 5,0% (3 des 60 patients) dans le groupe clopidogrel. Pour les patients ayant reçu leur dernière dose de thiénoxyridine dans les 4 à 7 jours précédant le PC, les fréquences ont été réduites à 11,3% (9 des 80 patients) dans le groupe prasugrel et à 3,3% (3 des 90 patients) dans le groupe clopidogrel. Au-delà de 7 jours après l'arrêt du médicament, les taux observés de saignement en rapport avec un PC ont été similaires entre les groupes de traitement.

En regard de ce surcroît de saignements dans le groupe prasugrel, le bénéfice thérapeutique a été conservé avec une réduction du risque absolu du critère principal composite de 6,6% (21,4% vs 28%) et de la mortalité toutes causes de 4,3% (3,3% vs 7,6%).

Surdosage : Il n'existe aucune donnée sur la neutralisation de l'effet pharmacologique du prasugrel ; toutefois, si une correction rapide du temps de saignement prolongé est nécessaire, une transfusion de plaquettes et/ou d'autres produits sanguins peut être envisagée.

Patients avec ou sans antécédent d'AIT ou d'AVC

Antécédent d'AIT ou d'AVC	Prasugrel	Clopidogrel
Oui (518 patients)	6,5 % (2,3 % HIC*)	1,2 % (0 % HIC*)
Non (13 090 patients)	0,9 % (0,2 % HIC*)	1,0 % (0,3 % HIC*)

* HIC=hémorragie intracrânienne

Le prasugrel est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)

Aucun cas de PTT n'a été associé au prasugrel dans les études cliniques du dossier d'AMM.

3.3. Conclusion

Selon les résultats de l'étude TRITON TIMI-38, randomisée en double aveugle effectuée chez 13 608 patients traités pour un syndrome coronaire aigu, l'association prasugrel (EFIENT) + aspirine a été associée à une réduction significative des événements ischémiques, incluant les thromboses de stent, par rapport à l'association clopidogrel (PLAVIX) + aspirine après un suivi médian de 15 mois de traitement. La différence de risque (bénéfice absolu) a été de 2,1% (9,4% versus 11,5% dans la population globale, $p < 0,001$) en faveur du groupe prasugrel. Cet effet a été essentiellement lié à une réduction du risque de survenue d'un infarctus du myocarde non fatal (9,1% avec clopidogrel et 7,0% avec prasugrel, $p < 0,001$). Aucune différence sur la mortalité (globale ou de cause cardiovasculaire) n'a été observée entre les deux groupes.

Les arrêts prématurés pour événement hémorragique ont été plus fréquents avec prasugrel (2,5%) qu'avec clopidogrel (1,4%). Un surcroît d'hémorragie dans le groupe prasugrel a été observé : saignements majeurs non liés à un pontage (2,17 % avec prasugrel et 1,65 % avec clopidogrel, $p=0,029$); hémorragies engageant le pronostic vital (1,26% avec prasugrel versus 0,83% avec clopidogrel, $p=0,015$) incluant des hémorragies fatales (0,31% versus 0,07%, $p=0,002$).

Ce sur-risque hémorragique a été observé chez les patients de plus de 75 ans (utilisation du dosage de 10 mg déconseillé selon le RCP) et ceux dont le poids est inférieur à 60 kg (utilisation du dosage de 10 mg non recommandé selon le RCP).

Chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou AIT, le rapport bénéfice risque de prasugrel (EFIENT) a été défavorable : le traitement par EFIENT est contre-indiqué.

Dans l'étude TRITON-TIMI-38, le bénéfice clinique supplémentaire attribuable à l'association prasugrel + aspirine apparaît modeste par rapport à l'association aspirine + clopidogrel : il porte sur la réduction de survenue de nouveaux infarctus sans traduction démontrée sur la mortalité et est associé à un risque d'hémorragie grave accru. La transposabilité de ce résultat à la population cible (telle que définie par le RCP) n'est pas assurée en particulier du fait d'un sur-risque hémorragique établi chez les sujets de petits poids, de plus de 75 ans et elle se discute chez les patients ayant d'autres facteurs de risque hémorragique.

Conformément au protocole de l'étude TRITON, EFIENT a été comparé au clopidogrel chez des patients devant être revascularisés par ICP. Néanmoins, 437 patients de l'étude (soit environ 3% des patients) ont été traités par pontage. Il y a eu 14,1% de saignements majeurs et mineurs dans le groupe EFIENT contre 4,5% dans le groupe clopidogrel.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Les syndromes coronaires aigus (ST + comme ST -) nécessitent d'être pris en charge par une équipe spécialisée. La gravité immédiate des syndromes coronaires sans sus-décalage du segment ST (angor instable, infarctus du myocarde dit ST -) dépend de la situation clinique : situation stable ou instable, pronostic vital engagé à court terme ou non, facteurs de risque. Elle conditionne la prise en charge des patients. Deux modalités de traitement sont possibles : traitement médicamenteux et, chez certains patients, stratégie invasive avec coronarographie et geste de revascularisation par angioplastie (ICP) ou par pontage aorto-coronarien (PAC). La stratégie invasive est réalisée dans les 120 minutes (situation assez rare) ou est réalisée dans les 24 à 72 heures car bien qu'existe un risque aigu de complications, le pronostic vital n'est pas mis en jeu immédiatement. Ces situations cliniques sont graves et engagent le pronostic vital.

EFIENT est un médicament de 1^{ère} intention prescrit en association à l'aspirine. Il s'agit d'un médicament de prévention secondaire visant à réduire la morbi-mortalité associée aux SCA.

Intérêt de santé publique

Le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui des syndromes coronaires aigus nécessitant une intervention coronaire percutanée est considéré comme important. L'amélioration de la prévention secondaire de ces situations cliniques constitue un besoin de santé publique. Au vu des données des résultats de l'essai clinique de phase III TRITON (diminution des événements cardio-vasculaires), il est attendu un impact en termes de morbidité. L'administration du traitement de comparaison (posologie et instauration), le risque relatif des patients de l'essai et le mode d'inclusion dans l'étude (si réalisation d'une angiographie) sont à prendre en compte dans la transposabilité de ces résultats. La spécialité Efient constitue une nouvelle alternative thérapeutique

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des incertitudes sur la population susceptible de devoir bénéficier de cette spécialité (selon l'âge, le poids et les risques hémorragiques notamment celui en cas d'intervention chirurgicale), il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité EFIENT.

Prasugrel a un rapport efficacité/effets indésirables important chez les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg. Chez les patients de plus de 75 ans et/ ou de moins de 60 kg, l'évaluation du rapport efficacité/effets indésirables se poursuit (cf. études post-AMM).

Il existe une alternative médicamenteuse : l'association clopidogrel + aspirine.

Conclusion : le service médical rendu par EFIENT 10 mg est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

L'association EFIENT (prasugrel) 10 mg + aspirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à l'association clopidogrel + aspirine pour le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu devant être traités par intervention coronaire percutanée.

4.3 Place d'EFIENT dans la stratégie thérapeutique des syndromes coronaires aigus

- A la phase aiguë d'un SCA ST -, l'objectif de la prise en charge est d'éviter le décès et la survenue d'un infarctus du myocarde transmural. Trois situations cliniques peuvent être distinguées :

- Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : le recours en urgence à une stratégie invasive immédiate (dans les 120 minutes) est alors justifié.
- Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement bien qu'existe un risque aigu de complications : dans ce cas la stratégie invasive (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) peut-être différée jusque dans les 72 heures après ce diagnostic.
- L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.

Le traitement médicamenteux 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.

- A la phase aiguë d'un SCA ST +, selon une conférence de consensus française de 2007³, la désobstruction coronaire précoce 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. La fibrinolyse est recommandée si le délai nécessaire entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle est estimé supérieur à 45 minutes. Après fibrinolyse, le patient doit être dirigé vers un centre disposant d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle. La stratégie de reperfusion dépend de l'heure de début des symptômes, la fibrinolyse étant envisageable lorsque la crise a commencé moins de 3 heures avant l'arrivée des secours.

Le traitement médicamenteux associe notamment un anticoagulant (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire), l'aspirine, un anti-GPIIb/IIIa discuté en cas d'angioplastie. Le clopidogrel (PLAVIX) est prescrit soit en association à l'aspirine, soit seul si l'aspirine est contre-indiquée. La dose de charge recommandée est de 300 mg chez les patients de moins de 75 ans et de 75 mg chez ceux de plus de 75 ans.

Stratégie de prise en charge des SCA en dehors de la phase aiguë (post-hospitalisation)

Le traitement médicamenteux comprend notamment l'aspirine associée pendant 9 à 12 mois (au moins 12 mois en cas de pose d'un stent actif) au clopidogrel (PLAVIX) à la dose de 75 mg/j.

Place d'EFIENT 10 mg dans la prise en charge des SCA

Chez les patients traités par angioplastie (ICP) pour un syndrome coronaire aigu, prasugrel (EFIENT) représente une alternative à la prescription du clopidogrel (PLAVIX) chez les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg. Il doit être prescrit en association à l'aspirine.

Le dosage à 10 mg/comprimé du prasugrel (EFIENT) n'est pas recommandé chez les patients de plus de 75 ans ou de moins de 60 kg.

4.4 Population cible

La population cible d'EFIENT est définie par les patients ayant un syndrome coronaire aigu traité par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. Les patients de plus de 75 ans, de moins de 60 kg et ceux ayant un antécédent d'AIT ou d'AVC sont exclus de cette population. D'après les données du PMSI (2007), 125 000 patients ont été traités par une intervention coronaire percutanée en France en 2007.

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

Selon les données françaises de l'étude observationnelle APTOR et d'une étude réalisée par IMS à partir de la base de données IMS (disease analyzer), il a été possible d'estimer :

- parmi les patients SCA traités par ICP, la proportion des patients ayant la forme clinique UA/NSTEMI (IMS : 65% ; APTOR : 53%) et la forme clinique STEMI (IMS : 35% ; APTOR : 47%).

- la proportion des patients n'ayant pas d'antécédent d'AVC, ayant un poids supérieur à 60 kg et un âge inférieur à 75 ans (APTOR : 78,07% des patients STEMI et 74,90% des patients UA/NSTEMI).

Dans la population des patients SCA traités par ICP sans antécédents d'AVC, ayant un poids >60kg et un âge <75 ans, les SCA de type UA/NSTEMI auraient une incidence de l'ordre de 50 000 à 61 000 nouveaux cas par an et les SCA de type STEMI une incidence comprise entre 34 000 et 46 000 nouveaux cas par an.

Les ICP sont réalisées soit au cours ou au décours immédiat d'un SCA soit à distance (60% des cas selon avis d'expert) : EFIENT n'est pas indiqué dans ce dernier cas.

La population cible d'EFIENT 10 mg serait comprise entre 84 000 et 107 000 nouveaux patients par an.

4.5 Recommandations de la Commission de la transparence

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 dans les indications et posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%