



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 mars 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 4 mai 2002 (JO du 5 juin 2002)

TICLID 250 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 30 (CIP : 322 080-2)

TICLID 250 mg, comprimé pelliculé sous streap-seal
Boîte de 30 (CIP : 339 263-8)

Laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE

Ticlopidine (chlorhydrate)

Liste I

Date de l'AMM : 8/05/1978

Dernier rectificatif clinique : 20/10/2003

Motif de la demande : Renouvellement de l'Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ticlopidine (chlorhydrate)

1.2. Indications

- 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.
- Prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente authentifiée.
- Prévention des thromboses itératives des abords artérioveineux en hémodialyse chronique.
- Prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent).

1.3. Posologie

ADULTE, voie orale

- Dans l'ensemble des indications la posologie est de 2 comprimés par jour, à prendre pendant les repas.
- Dans le cas d'une endoprothèse coronaire, le traitement sera institué juste avant ou le jour de la pose de l'endoprothèse et sera poursuivi pendant 4 à 6 semaines, à la posologie de 2 comprimés par jour (500 mg), en association avec l'aspirine (100 à 325 mg/j).
La prescription sera relayée par l'aspirine seule (75 à 100 mg – dose maximale 300/325 mg).

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 10 février 1993

TICLID 250 mg, comprimés pelliculés : Nouveau conditionnement entraînant une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques de l'A.M.M.

Avis de la commission du 3 mars 1993

TICLID 250 mg, comprimés pelliculés : Réévaluation suite à l'extension d'indication thérapeutique (prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients porteurs d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente et prévention des complications thrombotiques artérielles après un premier accident vasculaire cérébral lié à l'athérosclérose). Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités.

Avis du 20 janvier 1999

Proposition d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour TICLID, comprimé pelliculé, boîte de 30 comprimés sous streap-seal en complément de la présentation en boîte de 30 sous plaquettes thermoformées (PVC-Alu).

Avis de la commission du 3 novembre 1999

TICLID 250 mg, comprimés pelliculés : Extension d'indication dans la prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent). TICLID apporte une amélioration du service médical importante de niveau II dans cette indication. Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités.

Avis de la commission du 20 décembre 2000

TICLID 250 mg, comprimés pelliculés : Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux .

Avis de la commission : 20 février 2002

TICLID 250 mg, comprimés pelliculés et comprimés pelliculés sous streap-seal.

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux .

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

B : sang et organes hématopoïétiques

B01 : antithrombotiques

B01AC : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue

B01AC05 : ticlopidine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Clopidogrel :

PLAVIX 75 mg, comprimé

Génériques de ticlopidine :

TICLOPIDINE MERCK, 250 mg, comprimé,

TICLOPIDINE APSOR 250 mg, comprimé,

TICLOPIDINE MEDIOLANUM 250 mg, comprimé.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antiagrégants plaquettaires.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé cinq revues de la littérature :

- deux études et une méta-analyse comparant ticlopidine et clopidogrel (Da Silva Cochrane 2003¹, Casella 2003² et Schleinitz 2004³)

¹ Da Silva et al « Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts » Cochrane Database Syst Rev, 2003;2 : CD 002786.

² Casella G et al. Safety and efficacy evaluation of clopidogrel compared to ticlopidine after stent implantation : an updated meta-analysis. Ital Heart J, 2003 ; 4(10) : 677-84.

- une comparant ticlopidine, clopidogrel et cilostazol (Spertus⁴ 2006, analyse du registre PREMIER) qui ne sera pas développé dans cet avis,
- une versus cilostazol, sans AMM en France, (Hashiguchi 2004⁵), qui ne sera pas développée dans cet avis.

1/ Données déposées dans l'indication « prévention des thromboses itératives des abords artérioveineux en hémodialyse chronique ».

Méta-analyse cochrane 2003, Da Silva et al.¹:

Cette analyse a évalué l'effet de traitements : aspirine, ticlopidine, dypiridamole dans la prévention des thromboses de l'anastomose artérioveineuse chez des patients hémodialysés.

Les études sélectionnées étaient randomisées et contrôlées.

Trois études versus placebo ont été retenues pour la ticlopidine : Fiskerstrand 1984, Grontoft 1985 et Grontoft 1998. Les 312 patients inclus dans ces études ont été traités à une dose de 250mg, 2 fois par jour et suivis pendant 1 mois.

Ces trois études ont mis en évidence une efficacité supérieure de la ticlopidine sur la perméabilité de l'accès vasculaire par rapport au placebo (OR : 0,47, CI 95 % [0,26 à 0,85], p=0,01). Ces résultats ont été du même ordre que ceux observés pour l'aspirine par rapport au placebo (OR : 0,42, CI 95 % [0,20 à 0,86], p=0,02).

Les auteurs concluent à un bénéfice à court terme du traitement par ticlopidine ou aspirine dans la prévention des thromboses de l'anastomose artérioveineuse chez des patients hémodialysés.

Néanmoins, les auteurs précisent que cette méta-analyse présente des limites compte-tenu de l'ancienneté des études sélectionnées et des courtes périodes de suivis (1 mois).

2/ Données déposées dans l'indication « prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent) ».

Casella 2003 :

Cette analyse a comparé l'efficacité et la tolérance de la ticlopidine par rapport à celles du clopidogrel dans les 30 jours suivant la pose de stent coronaire.

Les études sélectionnées étaient comparatives (aspirine+clopidogrel versus aspirine+ticlopidine), randomisées ou non.

Dix études ont été retenues: L'Allier 2000, Berger 1999, Bertrand 1999, Calver 2000, Dangas 2001, Mishkel 1999, Moussa 1999, Muller 2000, Taniuchi 2001 et Wang 1999. L'efficacité des traitements a été évaluée chez 11 688 patients et la tolérance a été évaluée chez 7165 patients.

Efficacité :

Après un mois de traitement, une réduction significative du pourcentage d'infarctus du myocarde mortel et non mortel (critère principal combiné) a été observée sous aspirine+clopidogrel par rapport à l'association aspirine+ticlopidine chez les 11 688 analysés : 64/4044 (1,6%) événements versus 209/6140 (3,4%), OR : 0,63, CI 95 % [0,47 à 0,85], p=0,003.

Tolérance :

³ Schleinitz MD et al. Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis : a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J, 2004 ; 148(6) : 990-7.

⁴ Spertus et al. « Prevalence, predictors and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent replacement» Circulation 2006;113:2803-9.

⁵ Hashiguchi M et al. Comparison of cilostazol and ticlopidine for one-month effectiveness and safety after elective coronary stenting. Cardiovas Drugs Ther, 2004 ; 18(3) : 211-7.

L'incidence des effets indésirables (atteintes hématologiques, intolérance au traitement et saignements importants) a été réduite de 47% sous aspirine+clopidogrel par rapport à l'association aspirine+ticlopidine chez les 7165 patients analysés : 121/2809 (4,3%) versus 393/4356 (9%), OR 0,53 CI 95 % [0,42 à 0,66], $p < 0,00001$.

Les auteurs concluent à une réduction significative du risque de survenue d'infarctus du myocarde mortel et non mortel et à une meilleure tolérance de l'association aspirine+clopidogrel par rapport à aspirine+ticlopidine, chez des patients après une pose de stent coronaire.

Schleinitz 2004

Cette analyse a évalué l'efficacité de traitements antiagrégants plaquettaires (aspirine+coumadine, aspirine+ticlopidine, aspirine seule, aspirine+clopidogrel, aspirine+cilostazol, cilostazol seul) sur la prévention des événements cardiovasculaires dans les 30 jours suivant la pose d'un stent coronaire.

Les études sélectionnées étaient contrôlées, randomisées ou non. Vingt-cinq études ont été retenues dont quatorze ont évalué l'association aspirine+ticlopidine par rapport à d'autres traitements.

Efficacité :

Après un mois de traitement, une réduction significative du risque de survenue d'événements cardiovasculaires a été observée en faveur de :

- l'association aspirine+ticlopidine par rapport à l'aspirine seule : OR 4,29, IC95% [3,09 ; 5,97] (études Léon 1998 et Hall 1996, $n=1329$),
- l'association aspirine+coumadine par rapport à l'association aspirine+ticlopidine : OR 2,65, IC95% [2,18 ; 3,21] (études Léon 1998, Schoming 1996, Urban 1998, Foussas 2000, Bertrand 1998, $n=2840$),

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'association aspirine+clopidogrel et l'association aspirine+ticlopidine : OR 1,06, IC95% [0,86 ; 1,31] (études Bertrand 2000, Muller 2000, Taniuchi 2001, Piamsomboon 2001, $n=2318$).

Tolérance :

La tolérance et donc la survenue d'effets indésirables n'ont pas été pris en compte dans cette méta-analyse.

Les auteurs concluent qu'il n'est pas possible de différencier les associations aspirine+coumadine, aspirine+clopidogrel et aspirine+ticlopidine en termes d'efficacité.

4.2. Effets indésirables

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés et les plus graves sont les atteintes hématologiques ; une incidence de 2,4% de neutropénies dont 0,8% graves (< 450 neutrophiles/ mm^3) a été rapportée dans les études. L'évolution a été fatale dans 0,02% des cas. Ces données sont en accord avec les cas notifiés en pharmacovigilance.

Les revues précitées n'ont pas étudié spécifiquement le profil de tolérance de TICLID. Néanmoins, dans la revue Casella 2003, l'incidence des effets indésirables a été réduite de 47% sous aspirine+clopidogrel versus aspirine+ticlopidine chez les 7165 patients analysés : 121/2809 (4,3%) versus 393/4356 (9%), OR 0,53 CI 95 % [0,42 à 0,66], $p < 0,00001$.

4.3. Conclusion

Les auteurs de la méta-analyse Cochrane 2003 concluent à un bénéfice à court terme du traitement ticlopidine versus placebo (OR : 0,47, CI 95 % [0,26 à 0,85]), du même ordre que celui observé avec l'aspirine (OR : 0,42, CI 95 % [0,20 à 0,86]), dans la prévention des thromboses de l'anastomose artérioveineuse chez des patients hémodialysés.

Dans l'étude Casella 2003, une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde a été observée sous aspirine+clopidogrel par rapport à l'association aspirine+ticlopidine chez des patients ayant bénéficié de la pose d'un stent coronaire : 64/4 044 (1,6%) versus 209/6 140 (3,4%), OR : 0,63, CI 95 % [0,47 à 0,85]. Un meilleur profil de tolérance de l'association aspirine+clopidogrel a été observé.

Dans l'étude Schleinitz 2004, aucune différence n'a été observée sur la survenue d'événements cardiovasculaires entre l'association aspirine+clopidogrel et l'association aspirine+ticlopidine chez des patients ayant bénéficié de la pose d'un stent coronaire : OR 1,06, IC95% [0,86 ; 1.31], NS .

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie dans les indications « 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 » et « Prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente authentifiée ».

Par ailleurs, du fait de ses effets indésirables hématologiques potentiellement graves, l'utilisation de TICLID est complexe.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile novembre 2006), TICLID a fait l'objet de 39 000 prescriptions.

TICLID est prescrit dans environ 24% des cas dans la prise en charge des « cardiopathies ischémiques » et dans 13% des cas dans les « autres formes de cardiopathies ». Les autres indications rapportées sont très hétérogènes et difficilement interprétables (hypertension artérielle, diabète, angor, infarctus du myocarde, embolie et thrombose artérielle...).

Les prescriptions de cette spécialité s'effectuent dans le cadre d'un traitement au long cours à une posologie moyenne de 1 comprimé par jour dans 58% des cas et 2 comprimés par jour dans 38% des cas.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital du patient.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est moyen.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention.

Dans toutes leurs indications, le service médical rendu par ces spécialités reste important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

1/ 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.

Les recommandations AHA/ASA 2006⁶ pour le traitement antithrombotique après un AVC ischémique d'origine non cardioembolique sont les suivantes :

- aspirine (50 à 325 mg/j), aspirine + dipyridamole, ou clopidogrel en première intention,
- association aspirine + dipyridamole est suggérée plutôt que l'aspirine (IIa,A) et le clopidogrel plutôt que l'aspirine (IIb,B)
- association aspirine + clopidogrel n'est pas indiquée en routine.

En dépit de son efficacité démontrée, la place de TICLID dans les recommandations actuelles n'est que marginale. TICLID n'est actuellement pratiquement plus utilisé dans cette indication du fait de ses effets indésirables hématologiques.

2/ Prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente authentifiée.^{7,8}

Les patients atteints d'AOMI sont des patients à haut risque cardiovasculaire qui nécessitent une prise en charge au long cours

Les recommandations ACC/AHA de 2006 préconisent en cas d'artériopathie périphérique la prescription d'aspirine 75 à 325 mg/j (I,A). Le clopidogrel est recommandé comme une alternative à l'aspirine (I,B).

Les recommandations HAS 2006 préconisent en première intention de l'aspirine ou du clopidogrel (recommandations de grade B).

En dépit de son efficacité démontrée, la place de TICLID dans les recommandations actuelles n'est que marginale. TICLID n'est actuellement pratiquement plus utilisé dans cette indication du fait de ses effets secondaires hématologiques.

3/ Prévention des thromboses itératives des abords artérioveineux en hémodialyse chronique (avis d'expert)

Les thromboses itératives des abords artérioveineux en hémodialyse sont des complications peu fréquentes observées le plus souvent à la suite de sténoses des fistules natives.

Dans ce cas, la prise en charge repose sur la réalisation d'angioplasties préventives et en cas de récurrences fréquentes de ces sténoses, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires peut être proposée (hors AMM).

Les thromboses itératives des abords artérioveineux « de novo » sont rares et principalement observées chez des patients présentant un taux d'hémoglobine élevé (supérieur à 14-15 g/l). La prise en charge de ces patients repose sur un monitoring des taux d'hémoglobines avant hémodialyse et la réduction des doses d'érythropoïétine administrées (avis d'expert).

En dépit de son efficacité démontrée, la place de TICLID dans cette indication n'est que marginale. TICLID n'est actuellement pratiquement plus utilisée dans cette indication du fait de ses effets secondaires hématologiques.

⁶ "Guidelines for the Prevention of Stroke in patients with Ischemic Stroke or Transient ischemic attack (TIA)" AHA/ASA 2006.

⁷ ACC/AHA, Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease », 2006.

⁸ Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

4/ Prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent).

Les recommandations ACC/AHA/SCAI 2005⁹ préconisent la prescription d'aspirine (75 à 325mg) à tous les patients avant la réalisation d'une intervention coronaire percutanée (grade A). Après l'intervention, le traitement par aspirine (75 à 160mg) doit être poursuivi indéfiniment (grade B).

L'administration de clopidogrel 300 mg au moins 6 heures avant la procédure peut être également envisagée, hors AMM (grade B). Après l'intervention, le traitement par clopidogrel (75 mg) doit être poursuivi pendant au moins un an (grade B).

En dépit de son efficacité démontrée, la place de TICLID dans les recommandations actuelles n'est que marginale. TICLID n'est actuellement pratiquement plus utilisé dans cette indication du fait de ses effets indésirables hématologiques sauf en cas d'intolérance majeure au clopidogrel.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

⁹ ACC/AHA/SCAI Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention 2005