

Londres, le 30 mai 2008
Réf. doc. EMEA/331177/2008

Ce produit a fait l'objet d'une resoumission.
Des informations sur l'issue de la resoumission sont disponibles [ici](#).

**QUESTIONS ET RÉPONSES SUR LE RETRAIT DE LA DEMANDE D'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ
concernant
DUOCOVER**

Dénomination commune internationale (DCI): ***clopidogrel/acide acétylsalicylique***

Le 23 mai 2008, Bristol Myers Squibb Pharma EEIG a officiellement notifié le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de son souhait de retirer sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour DuoCover, destiné au traitement des événements liés à l'athérombose.

Qu'est-ce que DuoCover?

DuoCover est un médicament contenant deux principes actifs: le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique sous la forme d'un comprimé. Il devait être disponible sous la forme de comprimés contenant soit 75 mg de clopidogrel et 75 mg d'acide acétylsalicylique, soit 75 mg de clopidogrel et 100 mg d'acide acétylsalicylique.

Dans quel cas DuoCover devait-il être utilisé?

DuoCover devait être utilisé chez les patients adultes prenant déjà du clopidogrel et de l'acide acétylsalicylique sous forme de comprimés séparés. Il devait être utilisé pour prévenir les événements liés à l'athérombose (problèmes dus à des caillots sanguins et au durcissement des artères) chez les patients souffrant du «syndrome coronaire aigu». Cela incluait les patients présentant un infarctus du myocarde aigu (crise cardiaque) avec un «sus-décalage du segment ST» (une lecture anormale sur l'électrocardiogramme ou ECG) lorsque le médecin pensait qu'ils auraient bénéficié du traitement. Il devait également être utilisé chez les patients n'ayant pas cette lecture anormale sur l'ECG, lorsqu'ils souffraient d'un angor instable (un type grave de douleurs thoraciques) ou d'un infarctus du myocarde sans onde Q et chez qui un stent avait été posé (un petit tube placé dans une artère afin d'en empêcher la fermeture).

Comment DuoCover doit-il agir?

Les principes actifs de DuoCover, le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique, sont combinés dans un seul comprimé de DuoCover en vue de réduire le nombre de comprimés que le patient doit avaler quotidiennement. L'objectif recherché était de faciliter l'adhésion au traitement par les patients. L'acide acétylsalicylique est un médicament bien connu, plus communément sous le nom d'aspirine, qui est utilisé depuis longtemps comme agent de fluidification du sang.

Clopidogrel est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Cela signifie qu'il contribue à prévenir la formation de caillots sanguins. La formation des caillots est due à certaines cellules sanguines spécifiques, les plaquettes, qui s'agglutinent (on parle d'agrégation). Clopidogrel bloque l'agrégation plaquettaire en empêchant une substance, appelée ADP, de se lier à un récepteur spécifique qui se trouve à la surface des plaquettes. Cela stoppe le processus qui rend les plaquettes «collantes», diminuant ainsi le risque de formation de caillots sanguins et contribuant à prévenir toute autre crise ou attaque cardiaque.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

Le clopidogrel seul a déjà été approuvé par l'Union européenne sous les noms d'Iscover et de Plavix, pour la prévention d'événements liés à l'athérombose, en association avec l'acide acétylsalicylique, chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu. En vue d'appuyer la demande de DuoCover, la société a réalisé des études de «bioéquivalence» visant à établir si le comprimé combiné était absorbé par le corps de la même manière que les deux médicaments administrés séparément. En outre, les études portant sur Iscover et Plavix utilisés en association avec l'acide acétylsalicylique sous forme de comprimés séparés ont été utilisées pour soutenir l'utilisation de DuoCover pour la même indication.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande en était au jour 206 lorsque la société l'a retirée.

Après l'évaluation par le CHMP des réponses fournies par la société à une liste de questions, certains sujets demeuraient en suspens.

Habituellement, l'évaluation d'une nouvelle demande par le CHMP nécessite 210 jours au plus. Sur la base de l'examen de la documentation initiale, le CHMP prépare une liste de questions (au jour 120), qui est transmise à la société. Dès que la société a fourni les réponses aux questions, le CHMP les examine et peut, avant d'émettre un avis, poser toute autre question au jour 180. Après avis du CHMP, la Commission européenne délivre généralement une licence dans les 2 mois environ.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et des réponses de la société aux listes de questions du CHMP, au moment du retrait, le CHMP émettait des réserves. Toutefois, le CHMP estimait que la société aurait pu apporter des éléments de nature à lever ces réserves et estimait à ce stade que DuoCover aurait pu être approuvé pour la prévention des événements liés à l'athérombose.

Quelles étaient les principales réserves du CHMP?

Le CHMP avait des réserves par rapport au fait que les études de bioéquivalence réalisées n'avaient pas suivi les méthodes recommandées et ne fournissaient pas suffisamment d'éléments prouvant que le comprimé combiné était absorbé dans l'organisme de la même manière que les deux médicaments administrés séparément. Par conséquent, au moment du retrait de la demande, le CHMP estimait que la société n'avait pas apporté les éléments de nature à lever les réserves et que les effets bénéfiques du comprimé combiné DuoCover n'avaient pas été démontrés, par comparaison aux médicaments administrés séparément.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

La lettre de retrait envoyée par la société à l'EMA est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle de DuoCover?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques ou des programmes d'utilisation compassionnelle de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique, administrés séparément.

Si vous participez actuellement à un essai clinique ou à un programme d'utilisation compassionnelle et vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous a prescrit le traitement.

Qu'en est-il de l'utilisation d'Iscover/de Plavix en association avec l'acide acétylsalicylique pour le traitement des événements liés à l'athérombose?

Les indications autorisées n'induisent aucune conséquence quant à l'utilisation de d'Iscover/de Plavix en association avec l'acide acétylsalicylique, dont le rapport bénéfices/risques n'a pas changé.