

BRILINTA^{MC} – Prévention secondaire des événements athérothrombotiques

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Brilinta
Dénomination commune : Ticagrélor
Fabricant : AZC
Forme : Comprimé
Teneur : 60 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire la teneur de 60 mg de Brilinta^{MC} sur les listes des médicaments pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques, puisqu'il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ticagrélor est un antiagrégant plaquettaire. Il s'agit d'un antagoniste oral sélectif du récepteur P2Y₁₂ de l'adénosine (ADP). En se liant de manière réversible à ce récepteur, le ticagrélor inhibe la transduction du signal induite par la liaison de l'ADP à celui-ci, ce qui empêche l'activation et l'agrégation plaquettaire. Le ticagrélor à la teneur de 60 mg est indiqué « pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) (IM ayant eu lieu il y a au moins 1 an) et un risque élevé d'événement athérothrombotique ». Le ticagrélor à la teneur de 90 mg est présentement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques chez les patients ayant subi un syndrome coronarien aigu (SCA), pour une durée maximale de 12 mois. L'acide acétylsalicylique (AAS) est le seul antiplaquettaire inscrit sur les listes pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques après un IM, et ce, pour une période indéterminée. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS du ticagrélor à la teneur de 60 mg pour cette indication.

BREF HISTORIQUE

Février 2012 [Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception.](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique du ticagrélor à la teneur de 60 mg repose sur l'étude PEGASUS-TIMI 54 (Bonaca 2015). De plus, des données non publiées d'une analyse de sous-groupe de cette étude ont été considérées.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

L'étude PEGASUS-TIMI 54 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu d'une durée médiane de 33 mois. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation à long terme du ticagrélor à celles du placebo, tous deux en association avec une faible dose d'AAS, pour la réduction du risque d'événements athérotrombotiques. Les patients inclus devaient avoir subi un IM spontané survenu 1 à 3 ans avant la répartition aléatoire et prendre de l'AAS quotidiennement. Ils devaient également présenter un des facteurs de risque athérotrombotique suivant : être âgé de 65 ans ou plus, être atteint d'un diabète nécessitant un traitement médicamenteux, avoir subi un deuxième IM spontané, avoir une coronaropathie pluritronculaire ou souffrir de néphropathie chronique non terminale. Les patients ont été répartis en trois groupes pour recevoir soit un placebo, soit du ticagrélor à une dose de 60 mg ou 90 mg deux fois par jour. De plus, ils recevaient tous de l'AAS à des doses variant de 75 mg à 150 mg par jour. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un IM ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Une analyse statistique hiérarchique est appliquée pour les paramètres d'évaluation secondaires. Les résultats concernant la teneur de 90 mg de ticagrélor ne sont pas retenus puisque celle-ci n'est pas reconnue au Canada pour cette indication. Après un suivi médian de 33 mois, les principaux résultats obtenus selon la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats de l'étude PEGASUS-TIMI 54 (Bonaca 2015)

Paramètre d'évaluation ^a	Ticagrélor/AAS (n = 7 045)	Placebo/AAS (n = 7 067)	RRI (IC95 %)
EFFICACITÉ			
Paramètre composite ^b	7,77 %	9,04 %	0,84 (0,74 à 0,95)
Décès de cause cardiovasculaire	2,86 %	3,39 %	0,83 (0,68 à 1,01)
Décès sans égard à la cause	4,69 %	5,16 %	0,89 (0,76 à 1,04) ^c
Infarctus du myocarde	4,53 %	5,25 %	0,84 (0,72 à 0,98) ^d
Accident vasculaire cérébral	1,47 %	1,94 %	0,75 (0,57 à 0,98) ^d
INNOCUITÉ	(n = 6 958)	(n = 6 996)	
Saignement majeur ^{e,f}	2,30 %	1,06 %	2,32 (1,68 à 3,21)
Saignement mineur ^e	1,18 %	0,36 %	3,31 (1,94 à 5,63)
Saignement nécessitant une transfusion sanguine	2,09 %	0,72 %	3,08 (2,12 à 4,48)
Saignement menant à l'abandon du traitement	6,15 %	1,50 %	4,40 (3,48 à 5,57)

a Proportion de patients

b Le paramètre composite se définit par la survenue du premier des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral.

c La valeur statistique ne peut être considérée en raison de l'analyse séquentielle prédéfinie.

d La valeur statistique ne peut être considérée puisqu'il s'agit d'un objectif exploratoire.

e Selon les critères *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)

f Les saignements majeurs incluent : les saignements intracrâniens, les saignements fatals et les hémorragies associées à une baisse de l'hémoglobine de 5 g/dl ou plus (ou à une baisse de l'hématocrite de 15 % ou plus si l'hémoglobine n'est pas disponible).

AAS Acide acétylsalicylique

RRI Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est élevé, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et le paramètre composite constitué des décès de cause cardiovasculaire, d'IM ou d'AVC comme objectif d'évaluation principal est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

pertinent. L'AAS seul est un comparateur adéquat puisqu'il s'agit d'un premier choix thérapeutique comme traitement antiplaquettaire pour cette condition. Cependant, les abandons sont élevés, soit 21,4 % dans le groupe recevant l'AAS seul et 28,7 % dans le groupe recevant l'association ticagrélor/AAS, ce qui entache la validité interne de l'étude et entraîne de l'incertitude quant à la portée des résultats. Notons que la majorité des abandons observés dans le groupe recevant l'association sont liés à des effets indésirables.

Les résultats montrent que l'association ticagrélor/AAS est plus efficace que l'AAS seul pour réduire le risque de survenue d'un premier événement du paramètre composite, soit un décès de cause cardiovasculaire, un IM ou un AVC. Quoique ce résultat soit statistiquement significatif, il est considéré comme cliniquement modeste. En effet, lorsque chacun des paramètres du composite est évalué de façon individuelle, l'association ticagrélor/AAS ne se distingue pas de façon statistique de l'AAS seul quant au risque de décès de cause cardiovasculaire, alors qu'il s'agit d'un objectif de traitement jugé très important par l'INESSS. Donc, seuls les résultats sur la survenue d'un IM ou d'un AVC indiquent que l'association ticagrélor/AAS serait plus efficace que l'AAS seul, mais il s'agit de paramètres d'évaluation exploratoires. Par ailleurs, les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence entre les groupes quant aux décès sans égard à la cause, bien que ceux-ci soient exploratoires en raison de l'analyse hiérarchique appliquée.

L'INESSS a également considéré des données non publiées rapportant les résultats d'une analyse de sous-groupe de l'étude PEGASUS-TIMI 54, effectuée chez les patients ayant subi un IM spontané survenu moins de 2 ans avant la répartition aléatoire. Bien que les résultats tendent à montrer une réduction du risque de décès de cause cardiovasculaire, ces derniers doivent être interprétés avec prudence en raison du faible niveau de preuve de ce type de données. Aucune conclusion ne peut donc être tirée pour cette population.

En ce qui concerne l'innocuité, l'association ticagrélor/AAS provoque 2,3 fois plus de saignements majeurs selon les critères *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) que le traitement comparateur. Quoiqu'il n'y ait pas de différence entre les groupes concernant la proportion de patients ayant une hémorragie intracrânienne ou un saignement fatal, il y a 3,3 fois plus de saignements mineurs selon les critères TIMI et 3,1 fois plus de saignements nécessitant une transfusion sanguine dans le groupe recevant le ticagrélor. Les saignements ont causé l'abandon du traitement chez 6,15 % des patients recevant le ticagrélor, ce qui est préoccupant. Par ailleurs, la dyspnée est rapportée chez 15,8 % et 6,4 % des patients dans les groupes recevant l'association ticagrélor/AAS et l'AAS seul, respectivement.

En somme, l'association ticagrélor/AAS permet une diminution plus importante de la proportion de patients ayant subi un premier événement du paramètre composite, soit un décès de cause cardiovasculaire, un IM ou un AVC, de 1,27 %, comparativement à l'AAS seul. Par contre, ce bénéfice est au prix d'une survenue de saignements majeurs plus élevée de 1,24 % comparativement à l'AAS seul. De plus, l'ensemble des résultats ne permet pas d'identifier quels patients sont susceptibles d'obtenir une balance bénéfices-risques plus favorable.

Besoin de santé

À la suite d'un IM, certains patients sont plus à risque d'événements athérombotiques. Actuellement, leur prise en charge repose sur la modification des habitudes de vie et les traitements pharmacologiques. L'AAS est le seul antiplaquettaire qui fait l'objet d'une forte

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

recommandation par la Société canadienne de cardiologie (2011) et par l'European Society of Cardiology (2016) pour une utilisation de plus de 12 mois après un IM. Selon ces lignes directrices européennes et celles de l'American College of Cardiology/American Heart Association (2016), le ticagrélor, quant à lui, fait l'objet d'une recommandation de classe IIb (incertitude quant aux bénéfices cliniques). Même si le ticagrélor pourrait représenter une option thérapeutique chez les patients ayant subi un IM il y a plus de 12 mois et un risque élevé d'événements athérombotiques, il ne permet pas de diminuer les décès de cause cardiovasculaire et entraîne un risque accru de saignement. Ainsi, les données actuellement disponibles ne permettent pas de croire que le ticagrélor comblerait le besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le ticagrélor ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour la prévention secondaire des événements athérombotiques chez les patients présentant des antécédents d'IM spontané (IM ayant eu lieu il y a au moins 1 an) et un risque élevé d'événements athérombotiques.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Quoique l'association ticagrélor/AAS permette de réduire le risque de survenue d'un décès de cause cardiovasculaire, d'un IM ou d'un AVC, ce bénéfice est considéré d'ampleur cliniquement modeste et elle ne permet pas de diminuer le risque de décès de cause cardiovasculaire.
- Le pourcentage élevé d'abandons entache la validité interne et entraîne une incertitude quant à la portée des résultats.
- L'association ticagrélor/AAS provoque plus de saignements majeurs et mineurs selon les critères TIMI, par rapport à l'AAS seul, ainsi que plus de saignements nécessitant une transfusion sanguine.
- L'association ticagrélor/AAS, comparativement à l'AAS seul, permet donc un bénéfice modeste quant au risque de subir un événement de morbidité et de mortalité au prix d'une augmentation du risque de saignements majeurs.
- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de croire que le ticagrélor comblerait le besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et coll.** Long term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791-1800.
- **Canadian Cardiovascular Society Guidelines.** The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting. *Can J Cardiol* 2011;27:S1-59.
- **European Society of Cardiology.** 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
- **Levine GN, Bates ER, Bittl JA et coll.** 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2016;134:e123-e155.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).