



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Aout 2016

<b>Médicament</b>	ticagrélor (Brilinta)
<b>Indication</b>	La prévention secondaire de l'accident athérothrombotique, en combinaison avec l'acide acétylsalicylique (aspirine) à une dose allant de 75 mg à 150 mg, chez le patient qui a subi un infarctus du myocarde (lequel remonte à un an à tout le moins) et qui court un haut risque d'accident athérothrombotique.
<b>Demande d'inscription</b>	La prévention secondaire de l'accident athérothrombotique, en combinaison avec l'acide acétylsalicylique (aspirine) à une dose allant de 75 mg à 150 mg, chez le patient qui a subi un infarctus du myocarde (lequel remonte à un an à tout le moins) et qui court un haut risque d'accident athérothrombotique.
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimés de 60 mg
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 30 mai 2016
<b>Fabricant(s)</b>	AstraZeneca Canada

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## SOMMAIRE

### Introduction

Habituellement, l'infarctus du myocarde (IM) est dû à l'occlusion d'une artère coronaire qui entraîne la nécrose myocardique<sup>1</sup>. En 2014-2015, on a dénombré 69 762 hospitalisations pour cause d'IM aigu au Canada<sup>2</sup> et, bien que le taux de mortalité soit en déclin, la morbidité et la mortalité découlant de l'IM sont importantes<sup>3</sup>. Les personnes ayant subi un IM doivent prendre des médicaments à de multiples reprises chaque jour, consulter fréquemment des professionnels de la santé, s'absenter du travail et limiter leurs activités.

Le ticagrélor est un antagoniste sélectif à action directe du récepteur P2Y12 et à liaison réversible, administré par la voie orale, qui prévient l'activation et l'agrégation plaquettaires médiées par l'adénosine diphosphate<sup>4</sup>. La nouvelle indication est celle de la prévention secondaire de l'accident athérothrombotique en utilisation concomitante avec l'acide acétylsalicylique (aspirine) à une dose faible (75 mg à 150 mg), chez le patient ayant des antécédents d'IM (lequel remonte à un an à tout le moins) et qui présente un haut risque d'accident athérothrombotique. La posologie recommandée est de 60 mg deux fois par jour. Santé Canada précise que le traitement peut être instauré jusqu'à deux ans après l'infarctus du myocarde spontané ou dans l'année de la cessation d'un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'adénosine diphosphate, et que la durée de traitement maximale est de trois ans.

Le ticagrélor est également d'usage autorisé dans la prévention secondaire de l'accident athérothrombotique (en association avec l'aspirine) chez le patient présentant un syndrome coronarien aigu (angine instable, IM avec ou sans susdéalage du segment ST) dont la prise en charge sera médicale ou passera par une intervention coronarienne percutanée (avec ou sans pose d'endoprothèse) ou un pontage aortocoronarien. Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas rembourser le ticagrélor dans cette indication au prix indiqué par le fabricant<sup>5</sup>.

Indication à l'étude
La prévention secondaire de l'accident athérothrombotique, en combinaison avec l'aspirine à une dose faible allant de 75 mg à 150 mg, chez le patient qui a subi un IM (lequel remonte à un an à tout le moins) et qui court un haut risque d'accident athérothrombotique.
Critère de remboursement demandé par le promoteur
La prévention de l'accident athérothrombotique, en combinaison avec l'aspirine à une dose faible allant de 75 mg à 150 mg, chez le patient qui a subi un IM (lequel remonte à un an à tout le moins) et qui court un haut risque d'accident athérothrombotique.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du ticagrélor à raison de 60 mg ou de 90 mg dans la prévention de l'accident athérothrombotique, en association avec l'aspirine à une dose faible allant de 75 mg à 150 mg, chez le patient qui a des antécédents d'IM remontant à un an à tout le moins, et qui présente un haut risque d'accident athérothrombotique.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Un essai clinique comparatif randomisé (ECR) et à double insu (PEGASUS) met à l'épreuve la supériorité du ticagrélor à raison de 90 mg ou de 60 mg deux fois par jour comparativement au placebo, les deux associés à l'aspirine à une dose faible, chez des patients de plus de 50 ans ayant déjà subi un IM (survenu d'un à trois ans avant la répartition aléatoire) et présentant l'un des facteurs de risque d'accident athérombotique que voici : âge de 65 ans ou plus, diabète nécessitant un traitement médicamenteux; un deuxième IM spontané antérieur (voilà plus d'un an); signes angiographiques de coronaropathie plurivasculaire; insuffisance rénale chronique (clairance de la créatine < 60 ml/min). Les participants (N = 21 162) sont âgés en moyenne de 65 ans et sont principalement des hommes (76 %) de race blanche (87 %).

Le principal paramètre d'intérêt est le délai de survenue de premier incident : décès d'origine cardiovasculaire (CV), IM non mortel ou accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel. Les autres paramètres d'intérêt sont le délai de mortalité CV, de mortalité toutes causes confondues, de thrombose d'endoprothèse ou de saignement. PEGASUS est un essai clinique dont le déroulement est déterminé par les événements; les patients sont suivis durant 12 mois au moins et jusqu'à la survenue de 1 360 incidents compris dans le principal paramètre d'intérêt (suivi médian de 33 mois). C'est un comité indépendant qui a attribué les incidents, les incidents relevant du principal paramètre d'intérêt et les saignements.

La revue systématique se concentre sur la comparaison entre le placebo et le ticagrélor à raison de 60 mg deux fois par jour, étant donné que le fabricant a demandé à Santé Canada d'autoriser l'usage de son médicament à cette dose.

#### Efficacité

Dans l'étude PEGASUS, la proportion de patients ayant subi l'un des incidents du paramètre d'intérêt composite (décès d'origine CV, IM ou AVC) en 36 mois, selon le pourcentage Kaplan-Meier (% KM), est de 7,8 % dans le groupe du ticagrélor à la dose de 60 mg deux fois par jour, associé à l'aspirine à faible dose, **alors qu'il est de 9,0 % dans le groupe du placebo combiné avec l'aspirine à faible dose, et la donnée est statistiquement significative** (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,84; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,74 à 0,95). On ne détecte pas de différences significatives entre les groupes quant au délai de mortalité CV ou de mortalité toutes causes confondues. La fréquence de l'IM (% KM de 4,5 contre % KM de 5,2) et d'AVC (% KM de 1,5 contre % KM de 1,9) est plus faible dans le groupe du ticagrélor à la dose de 60 mg que dans le groupe du placebo. L'incidence de thrombose de l'endoprothèse est respectivement de [REDACTED] et de [REDACTED] dans les groupes du ticagrélor et du placebo dans le sous-groupe de patients porteurs d'une endoprothèse coronaire au début de l'étude ([REDACTED]).

Les analyses par sous-groupe formé selon la région, les antécédents de plus d'un IM, la coronaropathie plurivasculaire, l'intervention coronarienne percutanée, la pose d'endoprothèses coronaires ou le diabète débouchent sur des résultats semblables à ceux de la population en général pour ce qui du principal paramètre composite d'intérêt. Les analyses par sous-groupe formé selon le délai d'IM

conforme au critère ou la thérapie par un antagoniste des récepteurs plaquettaires de l'adénosine diphosphate indiquent qu'il n'est peut être pas avantageux de rétablir la bithérapie antiplaquettaire chez les patients dont l'état est stable grâce à l'aspirine seule (c.-à-d. les patients dont le dernier IM remonte à plus de deux ans ou les patients ayant cessé le traitement par un antagoniste de l'adénosine diphosphate plus de 12 mois avant l'admission à l'étude). Quoique les termes d'interaction de ces analyses ne franchissent pas le seuil de la signification statistique, la monographie du médicament recommande de ne pas rétablir la bithérapie antiplaquettaire lorsque plus de deux ans se sont écoulés depuis le dernier IM spontané ou plus d'un an après la cessation de l'antagoniste des récepteurs de l'adénosine diphosphate<sup>4</sup>.

### Effets néfastes

La plupart des participants (69 % à 76 %) de l'étude PEGASUS ont subi un incident indésirable ou plus, notamment du saignement (29 % contre 12 %) et de la dyspnée (14 % contre 6 %), plus fréquents dans le groupe du ticagrélol à la dose de 60 mg que dans le groupe du placebo. Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe du ticagrélol à raison de 60 mg que dans le groupe du placebo (16 % contre 9 %); cependant, la fréquence des incidents indésirables graves est la même dans les deux groupes (22 %).

L'incident indésirable le plus notable est le risque de saignement accru avec le ticagrélol comparativement au placebo. En effet, le ticagrélol à la dose de 60 mg deux fois par jour accroît le risque de saignement (incidents qui lui sont attribués) selon les critères TIMI, PLATO, GUSTO ou ISTH (RRI allant de 2,3 à ■■■). Toutefois, le risque absolu de saignement varie selon la définition de saignement; il va du % KM de 2,3 (hémorragie majeure selon la définition TIMI) à ■■■■ (saignement d'importance clinique mineur ou majeur selon la définition ISTH) dans le groupe du ticagrélol à raison de 60 mg. D'après la différence de risque absolu de saignement majeur TIMI, le nombre de sujets traités par sujet lésé est de 81. Le risque de saignement demeure constant au fil du temps, semble-t-il, et des analyses par sous-groupe révèlent qu'il est généralement uniforme dans divers groupes de patients. Le risque d'hémorragie intracrânienne ou d'hémorragie mortelle est faible, et les victimes d'une hémorragie intracrânienne sont plus nombreuses dans le groupe du ticagrélol à la dose de 60 mg que dans le groupe du placebo. Mais, il nous est impossible de nous prononcer quant à l'hémorragie intracrânienne ou à l'hémorragie mortelle du fait que l'étude n'est pas assez puissante pour déceler ces différences entre les interventions.

L'analyse du délai de premier incident (mortalité CV, IM, AVC ou saignement majeur TIMI) ne détecte pas de différence entre les groupes (RRI de 0,95; IC à 95 % de 0,85 à 1,06). Il convient de jauger l'importance clinique de la réduction observée de risque absolu d'incidents CV majeurs (différence de risque [DR] de -1,3 %; IC à 95 % de -2,3 % à -0,3 %) dans le contexte de la hausse du risque de saignement majeur (■■■■).

### Conclusion

Apparemment, le ticagrélol à raison de 60 mg deux fois par jour, associé à l'aspirine, contribue à réduire le risque de décès d'origine CV, d'IM ou d'AVC dans une période de trois ans, comparativement à l'aspirine seule, chez des personnes ayant des antécédents d'IM et présentant d'autres facteurs de risque athérotrombotique. On n'observe pas de différences d'importance clinique entre le ticagrélol à raison de 60 mg associé à l'aspirine et l'aspirine seule quant à la mortalité CV, à la mortalité toutes causes confondues ou à ■■■■ d'après les données d'un seul ECR. On ne peut se prononcer quant à l'effet du ticagrélol des points de vue de la thrombose d'endoprothèse, de

## SOMMAIRE DU PCEM SUR BRILINTA

l'hémorragie mortelle ou de l'hémorragie intracrânienne non mortelle, en raison de la faible incidence de ces complications.

La fréquence de la dyspnée et des épisodes de saignement majeur d'importance clinique est accrue avec le ticagrélor à la dose de 60 mg, associé à l'aspirine, comparativement à cette dernière seule. L'analyse du délai de mortalité CV, d'IM, d'AVC ou de saignement majeur TIMI ne fait pas ressortir un avantage clinique net du couple ticagrélor et aspirine comparativement à l'aspirine seule. L'importance clinique de la réduction d'incidents CV majeurs doit être évaluée au vu du risque accru de saignement majeur.

Comme la durée de traitement médiane est de 29 mois dans l'essai clinique, les risques et les avantages d'un traitement plus long sont incertains.

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS**

Paramètre	PEGASUS		
	Placébo N=7 067	Ticagrélor 60 mg N=7 045	Ticagrélor 90 mg N=7 050
<b>Délai de premier incident</b>			
<b>Mortalité toutes causes confondues</b>			
n (%)	326 (4,6)	289 (4,1)	326 (4,6)
% Kaplan-Meier à 36 mois	5,2	4,7	5,1
DR (IC à 95 %) avec placébo			
RRI (IC à 95 %) contre placébo		0,89 (0,76 à 1,04)	1,00 (0,86 à 1,16)
Valeur P		NS <sup>a</sup>	NS <sup>a</sup>
<b>Mortalité CV</b>			
n (%)	210 (3,0)	174 (2,5)	182 (2,6)
% Kaplan-Meier à 36 mois	3,4	2,9	2,9
DR (IC à 95 %) avec placébo			
RRI (IC à 95 %) contre placébo		0,83 (0,68 à 1,01)	0,87 (0,71 à 1,06)
Valeur P		0,068	0,15
<b>Mortalité CV, IM ou AVC</b>			
n (%)	578 (8,2)	487 (6,9)	493 (7,0)
% Kaplan-Meier à 36 mois	9,0	7,8	7,8
DR (IC à 95 %) avec placébo			
RRI (IC à 95 %) contre placébo		0,84 (0,74 à 0,95)	0,85 (0,75 à 0,96)
Valeur P		0,0043	0,0080
NPT (36 mois)		79	
<b>IM</b>			
n (%)	338 (4,8)	285 (4,0)	275 (3,9)
% Kaplan-Meier à 36 mois	5,2	4,5	4,4
DR (IC à 95 %) avec placébo			
RRI (IC à 95 %) contre placébo		0,84 (0,72 à 0,98)	0,81 (0,69 à 0,95)
Valeur P		0,031 <sup>b</sup>	0,010 <sup>b</sup>
<b>AVC</b>			
n (%)	122 (1,7)	91 (1,3)	100 (1,4)
DR (IC à 95 %) avec placébo			
% Kaplan-Meier à 36 mois	1,9	1,5	1,6
RRI (IC à 95 %) contre placébo		0,75 (0,57 à 0,98)	0,82 (0,63 à 1,07)
Valeur P		0,034 <sup>b</sup>	0,14 <sup>b</sup>
<b>IIG</b>			
n (%)	1 511 (22)	1 499 (22)	1 514 (22)
<b>ACEI</b>			
n (%)	596 (9)	1 117 (16)	1 306 (19)

## SOMMAIRE DU PCEM SUR BRILINTA

Paramètre	PEGASUS		
	Placébo N=7 067	Ticagrélor 60 mg N=7 045	Ticagrélor 90 mg N=7 050
<b>Effets néfastes notables</b>			
Épisodes de dyspnée, n (%)	382 (5)	986 (14)	1 204 (17)
<b>Saignement majeur TIMI</b>	N = 6 996	N = 6 958	N = 6 988
n (%)	54 (0,8)	115 (1,7)	127 (1,8)
% Kaplan-Meier à 36 mois	1,1	2,3	2,6
DR (IC à 95 %) avec placebo			
RRI (IC à 95 %) contre placebo		2,32 (1,68 à 3,21)	2,69 (1,96 à 3,70)
Valeur P		<0,0001 <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
NPT/PL (36 mois)		81	65
<b>Saignement TIMI mineur ou majeur</b>			
n (%)	72 (1,0)	168 (2,4)	192 (2,7)
% Kaplan-Meier à 36 mois	1,4	3,4	3,9
DR (IC à 95 %) avec placebo			
RRI (IC à 95 %) contre placebo		2,54 (1,93 à 3,35)	3,05 (2,32 à 4,00)
Valeur P		<0,0001 <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup>
NPT/PL (36 mois)			

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; DR = différence de risque; IC = intervalle de confiance; IIG = incidents indésirables graves; IM = infarctus du myocarde; NPT = nombre de patients à traiter; NPT/PL = nombre de patients à traiter par patient lésé; NS = non significatif; RRI = rapport des risques instantanés.

<sup>a</sup>Pas statistiquement significatif, car résultats non significatifs pour le paramètre analysé juste avant (c.-à-d. mortalité CV) dans la démarche d'analyse statistique.

<sup>b</sup>Paramètre de nature exploratoire.

<sup>c</sup>Calculé par l'ACMTS.

Source : CSR<sup>6</sup>, dossier présenté au PCEM<sup>7</sup>, autres données communiquées par le fabricant<sup>8</sup>.