



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

TICAGRÉLOR

(Brilinta — AstraZeneca Canada)

Indication : la prévention secondaire de l'accident athérombotique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le ticagrélor utilisé avec l'acide acétylsalicylique (aspirine) à faible dose (75 mg à 150 mg) dans la prévention secondaire de l'accident athérombotique chez le patient qui a subi déjà un infarctus du myocarde (ancien d'un an à tout le moins) et qui présente un haut risque d'accident athérombotique, sous réserve de la condition et des critères ci-dessous :

Critères :

- Le dernier infarctus du myocarde (IM) remonte à 12 à 24 mois, moins de 12 mois se sont écoulés depuis la bithérapie antiplaquettaire par aspirine et un antagoniste des récepteurs plaquettaires de l'adénosine diphosphate et présence d'un haut risque d'accident cardiovasculaire subséquent conformément à l'un des critères que voici :
 - âge de 65 ans ou plus;
 - diabète nécessitant un traitement médicamenteux;
 - un deuxième IM spontané par le passé;
 - signes angiographiques d'une coronaropathie plurivasculaire;
 - insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Durée maximale de la couverture : trois (3) ans.

Condition :

- Baisse de prix.

Motifs de la recommandation :

1. Chez la population à haut risque de l'essai clinique PEGASUS, on note une réduction d'importance clinique du risque de décès d'origine cardiovasculaire (CV), d'IM et d'accident vasculaire cérébral (AVC) durant la période de l'essai (trois ans) dans le groupe traité par le ticagrélor à raison de 60 mg deux fois par jour associé à l'aspirine à une dose faible comparativement au groupe du placebo couplé à l'aspirine à une dose faible.
2. Dans ses propres analyses, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS constate que le cout différentiel de l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour ce qui est du ticagrélor associé à l'aspirine est teinté d'une grande incertitude, il varie d'environ 50 000 \$ à 92 621 \$, étant donné qu'il faut extrapoler les

Programme commun d'évaluation des médicaments

données de l'essai clinique dans un horizon temporel plus long. Au vu de cette incertitude, une baisse de prix se traduirait par un cout de l'AVAQ qui se rapprocherait du seuil généralement admis.

À souligner :

1. Les participants de l'essai clinique PEGASUS ont toléré auparavant une bithérapie antiplaquettaire, de sorte que leur risque de saignement est plus faible que celui de la population en général qui serait admissible au traitement.
2. Les effets bénéfiques de l'association ticagrélol-aspirine doivent être soupesés au regard des effets néfastes possibles; pour ce faire, il faut procéder à une stratification du risque individualisée. Un médecin expérimenté dans la bithérapie antiplaquettaire devrait discuter avec le patient de l'avantage de la réduction du risque CV et du désavantage du risque de saignement.

Contexte :

Le ticagrélol 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. Santé Canada a autorisé sa commercialisation, en utilisation concomitante avec l'acide acétylsalicylique (aspirine) à une dose faible (75 mg à 150 mg), dans la prévention de l'accident athérombotique chez le patient ayant des antécédents d'IM (qui remonte à un an à tout le moins) et qui présente un haut risque d'accident athérombotique. La posologie recommandée est de 60 mg deux fois par jour pendant trois ans au maximum.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés sur le ticagrélol, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Le prix du ticagrélol (Brilinta) indiqué par le fabricant est de 1,48 \$ le comprimé de 60 mg. À la posologie recommandée de 60 mg deux fois par jour, le cout journalier du traitement revient à 2,96 \$ par patient (cout annuel de 1 080 \$).

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par le groupe de défense des intérêts de patients, la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada, qui a répondu à la demande de rétroaction du PCEM :

- La nature et l'ampleur des répercussions de la crise cardiaque varient considérablement d'un patient à un autre, d'aidants à d'autres. Certains patients auront à prendre des médicaments à de multiples reprises dans la journée, à consulter fréquemment des professionnels de la santé, à s'absenter du travail ou à réduire ou limiter leurs activités. Pour d'autres, la vie peut continuer sans trop d'inconvénients.
- Des 84 patients traités par le ticagrélol qui ont répondu au sondage de la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada, 50 affirment ne pas être certains ou ne pas savoir si le médicament fonctionne bien. Environ le tiers des patients (29) ont le sentiment que le médicament est utile dans la prise en charge de leur maladie, tandis que 5 des

84 patients pensent le contraire. Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés sont l'essoufflement et autres troubles respiratoires (24/83), puis vient le saignement de nez (13/84). Six patients font état d'un saignement d'une autre provenance, mais le dossier du fabricant ne dit rien de la gravité des effets indésirables rapportés ni ne mentionne si l'un d'eux est particulièrement inquiétant.

Essais cliniques

La revue systématique couvre un essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu et au déroulement déterminé par les événements : PEGASUS (N = 21 162). L'essai clinique 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 athérotrombotique 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).

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- Le délai du premier décès d'origine CV, IM non mortel et AVC non mortel.
- Le délai de mortalité CV.
- Le délai de mortalité toutes causes confondues.
- Le questionnaire sur la qualité de vie liée à la santé EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) — questionnaire générique évaluant l'état de santé selon cinq domaines (mobilité, autonomie, activités courantes, douleur ou malaise, anxiété et dépression). Par la mise en application d'algorithmes de notation de l'utilité reposant sur l'état fonctionnel aux états de santé EQ-5D, on produit un score global allant de 1 (meilleur état de santé possible) à 0 (décès); il est possible que des états de santé soient notés plus bas que le décès (< 0). L'échelle visuelle analogique (ÉVA) est un outil d'autoévaluation de la santé en général, la note va de 0 (état le pire) à 100 (meilleur état de santé imaginable).
- Le délai d'hémorragie importante conformément à la définition TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) — c'est-à-dire l'hémorragie intracrânienne, des signes d'hémorragie cliniquement manifeste avec diminution du taux d'hémoglobine ≥ 50 g/l (ou de l'hématocrite ≥ 15 %) ou l'hémorragie mortelle.

Le principal paramètre d'intérêt est le délai de survenue de premier incident : décès d'origine CF, IM non mortel ou AVC non mortel.

Efficacité

- Le risque de décès d'origine CV, d'IM ou d'AVC est statistiquement plus bas dans le groupe du ticagrélor à la dose de 60 mg deux fois par jour associé à l'aspirine à une dose faible que dans le groupe du placebo avec aspirine à une dose faible (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,84; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,74 à 0,95). Les patients qui ont subi l'un des incidents qui forment le paramètre composite d'intérêt sont moins nombreux dans le groupe du ticagrélor à la dose de 60 mg que dans le groupe du placebo (différence de risque [DR] de -1,3 %; IC à 95 % de -2,3 % à -0,3 %).

- L'on ne détecte pas de différences statistiquement significatives entre les groupes quant au délai de mortalité CV ou de mortalité toutes causes confondues.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'essai clinique PEGASUS, la plupart des patients ont subi un incident indésirable ou plus (placébo : 69 %; ticagrélor 60 mg : 76 %).
- Pour ce qui est des incidents indésirables graves, 22 % des patients de chacun des groupes en ont subi.
- Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe du ticagrélor à la dose de 60 mg (16 %) que dans le groupe du placebo (9 %).
- La dyspnée (12 % contre 4 %) et le saignement (29 % contre 12 %) sont plus fréquents avec le ticagrélor à la dose de 60 mg qu'avec le placebo.
- Comparativement au placebo, le ticagrélor à la dose de 60 mg accroît le risque de saignement important selon la définition TIMI (RRI de 2,32; IC à 95 % de 1,68 à 3,21), la différence de risque absolu étant de [REDACTED]. Si l'on adopte les définitions PLATO, GUSTO ou celle de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), le risque de saignement est toujours accru, et la hausse de risque est observée dans tous les sous-groupes faisant l'objet d'analyses dans l'essai clinique PEGASUS.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant consiste en un modèle de simulation à l'échelle du patient qui compare ticagrélor + aspirine et aspirine seule dans un horizon temporel de la vie entière (40 ans) et la perspective d'un système de santé public canadien. Le modèle incorpore les caractéristiques individuelles des patients de l'essai clinique PEGASUS-TIMI 54 et il comporte des cycles de trois mois. À chaque cycle, le patient court un risque de divers incidents cliniques (IM, AVC, incident CV mortel, autre incident mortel et incidents indésirables — dyspnée et saignement). Les taux de probabilité des incidents cliniques sont modélisés par l'entremise d'analyses de survie paramétriques tenant compte de risques concurrents. Après le premier incident, d'autres analyses de survie paramétriques viennent modéliser le risque d'autres incidents à long terme. À chaque incident sont associés des couts et des valeurs d'utilité. Celles-ci proviennent de l'analyse des données du questionnaire EQ-5D de l'essai PEGASUS-TIMI 54 par un groupe d'experts. Les couts sont tirés du barème des honoraires et des prestations de l'Ontario (version 2015) et de la documentation publiée.

Voici les principaux aspects qui, de l'avis du PCEM, limitent la portée de l'évaluation économique du fabricant :

- Le fabricant postule que [REDACTED] des patients aux prises avec un saignement important selon la définition TIMI devront être hospitalisés, et il applique dans ces cas le cout d'un jour-patient. Dans l'essai PEGASUS-TIMI 54, la durée moyenne du séjour hospitalier des patients présentant un saignement TIMI est de [REDACTED] jours dans le groupe ticagrélor + aspirine et de [REDACTED] jours dans le groupe de l'aspirine. Dans ses analyses, le PCEM a appliqué la durée moyenne pondérée de [REDACTED] jours pour le séjour hospitalier dans les deux groupes d'intervention.

- L'analyse reprend les données d'un essai clinique de trois ans et extrapole sur une période de 40 ans (vie entière) l'effet bénéfique de l'adjonction du ticagrélol à l'aspirine. Le modèle estime l'évitement des incidents au-delà de la période de l'essai clinique. Seulement 6 % des gains d'AVAQ et d'années de vie grâce au ticagrélol + aspirine, comparativement à l'aspirine seule, sont attribués aux trois ans de traitement. Bien que l'on sache que l'évitement d'incidents grâce au traitement par le ticagrélol aurait un effet bénéfique à long terme, le PCEM estime que le fabricant est trop optimiste dans son analyse en l'absence de preuves cliniques appuyant un effet bénéfique de grande ampleur au-delà de la période de traitement de l'essai clinique. Le modèle n'a pu être modifié pour revoir les prévisions à long terme quant à la survenue d'incidents; alors, pour tenir compte de cet aspect, le PCEM a étudié certains scénarios où l'horizon temporel est réduit (de 10 à 20 ans) afin d'examiner l'impact d'un effet bénéfique à long terme de moindre ampleur du ticagrélol, qui reflèterait probablement mieux ce qui pourrait être observé en pratique.

Par suite de la modification de la durée du séjour hospitalier pour cause d'hémorragie importante, le rapport cout-utilité différentiel de ticagrélol + aspirine, comparativement à l'aspirine seule, est de 49 870 \$. De plus, en réduisant l'horizon temporel à 10 ans, il revient à 92 621 \$. Au vu de l'incertitude quant à l'impact du médicament à long terme, une baisse de prix serait nécessaire pour obtenir un cout différentiel de l'AVAQ gagnée de 50 000 \$.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 juillet 2016

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses avis. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.