



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

TICAGRÉLOR

(Brilinta – AstraZeneca)

Indication : prévention des événements thrombotiques chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le ticagrélor au prix proposé.

Motifs de la recommandation

1. Comme l'analyse de sous-groupes définis au préalable (en fonction de la région) au cours du seul important essai clinique comparatif et randomisé (ECR) mené auprès de patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) n'a pas démontré la supériorité du ticagrélor sur le clopidogrel dans une population de patients nord-américains, le prix supérieur du ticagrélor n'est pas justifié.
2. Compte tenu des limites cernées dans l'évaluation pharmaco-économique du fabricant, le Comité est d'avis qu'une évaluation convenable de la rentabilité du ticagrélor était impossible.
3. Le coût quotidien du ticagrélor (2,96 \$) est supérieur à celui du clopidogrel (2,58 \$).

Remarque

Sur la foi de l'examen des données probantes cliniques, le Comité était d'avis que si le prix était réduit, il y aurait plus de chances que la recommandation soit «ajouter à la liste » ou « ajouter à la liste avec critères/sous certaines conditions ».

Contexte

Selon Santé Canada, le ticagrélor, administré en concomitance avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) (angine de poitrine instable [API], infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) qui doivent recevoir un traitement médical ou subir une intervention coronarienne percutanée (ICP) (avec ou sans endoprothèse vasculaire) et/ou un pontage aortocoronarien (PAC).

Le ticagrélor est un antagoniste sélectif du récepteur P2Y₁₂ de l'adénosine diphosphate, auquel il se lie de manière réversible. Il est présenté en comprimés à 90 mg à prendre par voie orale. Santé Canada recommande que le traitement par le ticagrélor soit instauré au moyen d'une dose d'attaque unique de 180 mg administrée par voie orale, suivie d'une dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour. Le ticagrélor doit être utilisé avec une dose d'entretien quotidienne d'AAS de 75 à 150 mg.

Historique de la présentation

Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) avait reçu en juin 2010 une présentation avant avis de conformité pour évaluation prioritaire concernant le ticagrélor. Cette présentation a par la suite été annulée et une nouvelle demande a été adressée au PCEM en juin 2011.

Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR à double insu sur le ticagrélor, une critique de l'évaluation pharmaco-économique du fabricant et des observations d'un groupe de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur un ECR à double insu mené auprès de patients atteints d'un SCA. Des patients atteints d'un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST ont été inscrits à l'essai PLATO (N = 18 624) dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le ticagrélor (dose d'attaque de 180 mg suivie de 90 mg deux fois par jour) ou le clopidogrel (dose d'attaque de 300 à 600 mg suivie de 75 mg par jour). Les deux groupes ont reçu un traitement concomitant par l'AAS; conformément au protocole de l'essai, la dose d'AAS était de 75 à 100 mg par jour. Toutefois, les chercheurs pouvaient à leur discrétion modifier la dose, conformément aux recommandations et à la pratique locales. La durée du traitement allait de six à douze mois, selon la date à laquelle les patients étaient inscrits à l'essai, et on continuait de recueillir les résultats jusqu'à 30 jours après la dernière prise du médicament à l'étude.

La majorité (71,6 %) des sujets de l'essai PLATO était des hommes; la moyenne d'âge des sujets était de 62,2 ans et 15,5 % d'entre eux avaient plus de 75 ans. Un diagnostic final de STEMI ou de NSTEMI avait été posé chez à peu près la même proportion des sujets (environ 40 %) et le diagnostic final était une API chez environ 17 % des sujets. Au cours de l'essai, environ 64 % des patients ont subi une ICP et environ 10 % ont subi un PAC.

La durée médiane de l'exposition au médicament à l'étude a été de 277 jours dans les deux groupes. Davantage des patients traités par le ticagrélor (23,4 %) que de ceux traités par le clopidogrel (21,5 %) ont cessé prématurément de prendre le médicament à l'étude, et la différence entre les deux groupes était statistiquement significative. Légèrement plus des patients traités par le ticagrélor que de ceux traités par le clopidogrel (3,3 % et 2,7 %, respectivement) se sont retirés prématurément de l'essai (à tout moment avant la fin de l'essai), mais la différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : mortalité (toutes causes confondues et d'origine cardiovasculaire), infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral (AVC), qualité de vie, hémorragies, effets indésirables et abandon du traitement par le médicament à l'étude en raison d'effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation de l'essai PLATO était composite et comprenait le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel et l'AVC non mortel. L'analyse principale a porté sur la différence entre les traitements pour ce qui est du délai de survenue de tout événement du principal critère d'évaluation composite.

La qualité de vie a été évaluée au moyen de l'échelle européenne des cinq dimensions de la qualité de vie (EQ-5D), mais seulement chez un tiers des sujets de l'essai PLATO.

Résultats

Efficacité potentielle ou réelle

- Un des événements du principal critère d'évaluation est survenu chez 9,3 % des patients traités par le ticagrélol par rapport à 10,9 % de ceux traités par le clopidogrel, ce qui représente une réduction du risque absolu (RRA) de 1,6 % (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,84; intervalle de confiance [IC] de 95 % : 0,77 à 0,92). Par rapport au clopidogrel, le ticagrélol a été associé à une réduction statistiquement significative de l'incidence de deux des trois événements du critère d'évaluation composite selon l'analyse définie au préalable, soit le décès d'origine cardiovasculaire (RRA : 1,1 %; RRI [IC de 95 %] : 0,79 [0,69 à 0,91]) et l'infarctus du myocarde non mortel (RRA : 1,1 %, RRI [IC de 95 %] : 0,84 [0,75 à 0,95]).
- Pour ce qui est de l'incidence de l'AVC non mortel (troisième événement du critère d'évaluation composite), il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le ticagrélol (1,3 %) et le clopidogrel (1,1 %) selon l'analyse définie au préalable (RRA : 0,22 %; RRI [IC de 95 %] : 1,17 [0,91 à 1,52]).
- Le taux de mortalité toutes causes confondues a été plus faible, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le ticagrélol (4,5 %) que chez ceux traités par le clopidogrel (5,9 %).
- Selon une analyse par région définie au préalable, l'incidence des événements du principal critère d'évaluation composite chez les patients nord-américains a été plus élevée dans le groupe traité par le ticagrélol que dans celui traité par le clopidogrel, mais la différence n'était pas statistiquement significative (RRI [IC de 95 %] : 1,25 [0,93 à 1,67]).
- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le ticagrélol et le clopidogrel pour ce qui est de la qualité de vie mesurée au moyen de l'échelle EQ-5D.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- L'incidence des AVC de classification inconnue a été supérieure, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le ticagrélol que chez ceux traités par le clopidogrel (risque relatif [RR] [IC de 95 %] : 4,98 [1,09 à 22,71]). L'incidence des autres AVC a été plus élevée, mais pas de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le ticagrélol que chez ceux traités par le clopidogrel, y compris celle de

tous les AVC (RR [IC de 95 %] : 1,17 [0,91 à 1,52]), des AVC non hémorragiques (RR [IC de 95 %] : 1,05 [0,79 à 1,39]) et des AVC hémorragiques (RR [IC de 95 %] : 1,76 [0,89 à 3,47]).

- Une proportion semblable des patients traités par le ticagrélol (10,4 %) et de ceux traités par le clopidogrel (10,1 %) a présenté une hémorragie majeure; toutefois, la fréquence des hémorragies majeures non liées à un PAC, des hémorragies mineures et des hémorragies mineures non liées à un PAC a été plus élevée, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le ticagrélol que chez ceux traités par le clopidogrel (3,9 % par rapport à 3,3 %, 4,8 % par rapport à 3,8 % et 4,2 % par rapport à 3,1 %, respectivement).
- Le pourcentage des patients qui étaient atteints de dyspnée et de dyspnée grave était plus élevé, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le ticagrélol que chez ceux traités par le clopidogrel (12,0 % par rapport à 6,5 % et 0,7 % par rapport à 0,4 %, respectivement).
- Le pourcentage des patients ayant abandonné le traitement par le médicament à l'étude en raison d'un effet indésirable a été plus élevé, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le ticagrélol que chez ceux traités par le clopidogrel (7,4 % par rapport à 5,4 %). Les deux effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'abandon du traitement par le ticagrélol ont été la dyspnée et l'épistaxis. Ces effets indésirables ont été plus courants dans le groupe traité par le ticagrélol que dans celui traité par le clopidogrel.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de rentabilité comparant les coûts et les effets cliniques du ticagrélol à ceux du clopidogrel chez les patients atteints d'un SCA pendant des horizons d'un an et de 30 ans. L'analyse à court terme a été menée au moyen d'un simple arbre de décision, tandis que l'analyse à long terme a été menée au moyen d'un modèle de Markov de base. Au départ, les patients faisaient partie d'un des quatre groupes d'état de santé suivants : infarctus du myocarde, AVC, décès et aucun événement, ce qui désigne probablement le rétablissement. Après le premier cycle, il ne restait plus que deux états de santé, soit le décès et le rétablissement. Au cours de la première année, chez les patients qui avaient présenté un infarctus du myocarde et un AVC, il pouvait y avoir une transition vers les états « rétablissement » ou « décès » et les patients de l'état « rétablissement » pouvaient soit demeurer dans cet état, soit mourir. On n'a par conséquent tenu compte d'aucun autre événement clinique. Les probabilités de transition au départ (probabilités d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès) ont été tirées de l'essai PLATO. Après la première année, la seule probabilité de transition nécessaire, compte tenu de la simplicité du modèle, est la probabilité de décès, qui a été tirée d'une analyse de données estimatives de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) sur la mortalité hospitalière dans les 30 jours suivant un infarctus aigu du myocarde. Selon l'analyse de l'hypothèse de base du fabricant, le ticagrélol est moins coûteux pendant la durée de la vie (économies de 500 \$) et plus efficace (gain de 0,067 année de vie pondérée par la qualité [QALY]) que le clopidogrel.

Le PCEM a souligné que l'analyse du fabricant comportait plusieurs limites.

- Les taux d'événements cliniques n'expliquent pas la possibilité de survenue de multiples événements, malgré l'existence de données permettant de rendre convenablement compte des cheminements cliniques.
- La structure du modèle à long terme simplifie à l'excès les cheminements cliniques et l'histoire naturelle du SCA – la survie après la première année ne dépend pas d'événements antérieurs et les événements ultérieurs n'ont pas été considérés, ce qui pourrait fausser les résultats en faveur du ticagrélol puisqu'il est associé à une incidence plus élevée d'AVC.
- Comme il existe des données sur l'utilité provenant de l'essai PLATO et de l'étude PLATO HECON, le fabricant aurait dû en tenir compte dans son analyse. Il n'y avait pas de différences après 12 mois entre les groupes traités de l'essai PLATO pour ce qui est des valeurs de l'utilité.

En résumé, compte tenu des limites, il a été impossible de corriger efficacement le modèle pour obtenir des estimations plus exactes de la rentabilité.

Pour corroborer les résultats de son évaluation économique, le fabricant a fourni une adaptation canadienne d'un modèle présenté au National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) du Royaume-Uni, mais l'analyse n'a pas apporté de renseignements supplémentaires, en raison des limites courantes.

Le coût quotidien du ticagrélol (90 mg deux fois par jour, 2,96 \$) est supérieur à celui du clopidogrel (75 mg par jour, 2,58 \$).

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations d'un groupe de patients qui a répondu à son invitation.

- Les principales préoccupations des patients atteints d'un SCA sont d'éviter le décès, de prévenir de nouveaux événements coronariens, de réduire le risque d'hémorragie excessive si une chirurgie effractive est nécessaire et de réduire au minimum la baisse de la productivité et les risques pour la sécurité financière future.
- Les patients s'attendent à ce que le ticagrélol réduise le risque de décès ou d'autres crises cardiaques, réduise le risque d'hémorragie dont la prise en charge exige un traitement effractif, réduise l'absentéisme et augmente la productivité, et à ce qu'il soit associé à moins d'interactions médicamenteuses, surtout chez les patients diabétiques.

Autres sujets de discussion

- Le Comité s'inquiète de la tendance à l'augmentation de l'incidence des AVC chez les patients traités par le ticagrélol par rapport à ceux traités par le clopidogrel.
- Le Comité a souligné que la supériorité du ticagrélol sur le clopidogrel en ce qui concerne le principal critère d'évaluation composite n'avait pas été démontrée dans le sous-groupe de patients nord-américains défini au préalable. De l'avis du Comité, l'analyse a posteriori fondée sur la dose d'AAS – présentée par le fabricant pour expliquer pourquoi le ticagrélol n'avait pas satisfait au principal critère d'évaluation aux États-Unis – est génératrice d'hypothèses. Le Comité a souligné qu'il n'y avait pas d'autres ECR pour corroborer cette hypothèse.

- Le Comité doute des estimations du fabricant de la rentabilité du ticagrélol par rapport au clopidogrel, qui sont fondées sur les prix actuels, en raison des nombreuses limites des modèles. De plus, le Comité a fait remarquer qu'une forme générique du clopidogrel serait probablement bientôt sur le marché.
- Le Comité a envisagé la possibilité que le ticagrélol soit avantageux chez les patients qui présentent un événement thrombotique pendant le traitement par le clopidogrel, mais l'essai examiné ne présente pas de données probantes pertinentes sur ces patients.
- Le Comité a exprimé des inquiétudes quant au risque que le ticagrélol soit utilisé hors indications, surtout compte tenu de la tendance à l'augmentation de l'incidence des AVC chez les patients traités par le ticagrélol par rapport à ceux traités par le clopidogrel.
- Le ticagrélol exige deux prises par jour, tandis que le clopidogrel est un médicament à prise quotidienne unique.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^{re} Julia Lowe, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani

Réunion du 16 novembre 2011

Absences

Un membre du CCEM était absent.

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu des listes de médicaments à l'intention des régimes publics d'assurance médicaments. Les recommandations formulées sont affichées sur le site Web de l'ACMTS en deux versions, soit une en langage technique et une en langage courant.

Les examens cliniques et pharmaco-économiques du PCEM sont fondés sur les renseignements, publiés ou non, qui sont disponibles au moment où le CCEM formule une recommandation. Les examens du PCEM et les délibérations du CCEM tiennent compte des observations présentées par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant a examiné le présent document et n'a pas demandé que des renseignements confidentiels en soient retirés conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCEM ne remplace pas les soins donnés au patient par un médecin et n'a pas pour objet de remplacer l'avis d'un professionnel de la santé.

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, conclusions et points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial, ni celle du fabricant.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.