



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

CHLORHYDRATE DE PRASUGREL – NOUVELLE PRÉSENTATION

(Effient – Eli Lilly Canada Inc.)

Indication : syndromes coronariens aigus

Recommandation

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

Motifs de la recommandation

1. L'évaluation économique présentée par le fabricant était limitée du fait de son applicabilité incertaine à la population canadienne. En particulier, les exigences du protocole de l'essai TRITON-TIMI 38 en ce qui a trait au traitement par le clopidogrel par rapport à l'intervention coronarienne percutanée (ICP) pourraient entraîner une surestimation de l'avantage clinique possible du prasugrel dans la population canadienne.
2. Le coût quotidien du prasugrel (10 mg, 2,66 \$) est environ quatre fois plus élevé que celui du clopidogrel générique (75 mg, 0,66 \$).

Remarque

Après avoir examiné les données probantes cliniques et le coût, le Comité a fait remarquer que si le prix était réduit, il y aurait plus de chances que la recommandation soit « inscription » ou « inscription avec critère(s)/sous certaines conditions ».

Contexte

L'indication du prasugrel approuvée par Santé Canada est l'administration concomitante avec l'acide acétylsalicylique (AAS) pour la prévention secondaire précoce et à long terme des événements athérothrombotiques chez les patients traités par une ICP en raison d'un syndrome coronarien aigu (SCA) se manifestant par :

- une angine de poitrine instable (AI) ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) pris en charge par une ICP ;
- un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) pris en charge par une ICP primaire ou différée.

Le prasugrel inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaire par la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs à l'adénosine diphosphate de type P2Y₁₂ sur les plaquettes. Il est présenté en comprimés à 10 mg et la dose approuvée par Santé Canada est de 10 mg une

fois par jour après la prise d'une dose d'attaque unique de 60 mg. Les patients traités par le prasugrel doivent aussi prendre l'AAS (75 mg à 325 mg) par jour.

Historique de la présentation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) avait déjà évalué le prasugrel pour le traitement du SCA et recommandé qu'il ne soit pas inscrit (voir l'Avis de recommandation finale du CCCEM du 16 février 2011).

L'examen méthodique original du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) sur le prasugrel comprenait un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) mené auprès d'adultes exposés à un risque modéré ou élevé de SCA et devant subir une ICP; la randomisation était stratifiée en fonction du type de SCA (AI/NSTEMI ou STEMI). L'essai TRITON-TIMI 38 a comparé une dose d'attaque de 60 mg de prasugrel suivie de 10 mg par jour à une dose d'attaque de 300 mg de clopidogrel suivie de 75 mg par jour, dans les deux cas en association à l'AAS. La majorité des patients (74 %) ont reçu la dose d'attaque de l'inhibiteur de l'agrégation plaquettaire pendant l'ICP et les autres (26 %), avant l'ICP. Seuls 2 % des patients ont reçu la dose d'attaque plus de six heures avant l'ICP.

Dans l'ensemble de la population présentant un SCA, et dans les sous-groupes « AI/NSTEMI » et « STEMI », l'incidence des événements du principal critère d'évaluation composite (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde [IM] non mortel ou accident vasculaire cérébral [AVC] non mortel) a été inférieure, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le prasugrel que chez ceux traités par le clopidogrel. Dans l'ensemble de la population présentant un SCA, l'incidence des hémorragies majeures non liées au pontage aortocoronarien a été supérieure, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le prasugrel que chez ceux traités par le clopidogrel. Le Comité a jugé que les résultats de l'essai TRITON-TIMI 38 pourraient ne pas pouvoir être appliqués au contexte canadien en raison du moment de l'administration de la dose d'attaque de l'inhibiteur de l'agrégation plaquettaire par rapport à l'ICP et de la dose d'attaque de clopidogrel employée.

Cette nouvelle présentation est fondée sur un nouveau prix (inférieur à celui figurant dans la présentation originale). De plus, le fabricant a donné des renseignements sur les principales réserves exprimées par le PCEM dans son examen original, à savoir que l'essai TRITON-TIMI 38 pourrait avoir surestimé l'avantage du prasugrel sur le clopidogrel, la plupart des patients n'ayant pas reçu de traitement préalable, et que la dose d'attaque de clopidogrel était de 300 mg plutôt que de 600 mg.

Synthèse des considérations du CCEM

Aucun autre ECR ne répondait aux critères d'inclusion de l'examen méthodique du PCEM. Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM :

- les rapports finaux des examens cliniques et pharmacoéconomiques effectués par le PCEM pour la présentation originale sur le prasugrel contre le SCA
- une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant
- un résumé des renseignements donnés par le fabricant pour répondre aux principales préoccupations soulevées dans l'examen original du PCEM, soit : sous-études de l'essai TRITON-TIMI 38, données du registre allemand, données des essais sur le clopidogrel ayant trait aux questions de traitement préalable et d'importance de la dose, données sur l'inhibition plaquettaire et influence des variations génétiques sur l'efficacité du clopidogrel.

Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçues.

Synthèse des constatations

Les trois sous-études de l'essai TRITON-TIMI 38 n'ont pas apporté de nouveaux renseignements. Ces sous-études ont plutôt confirmé les résultats de l'essai dans les diverses régions géographiques et chez les patients n'ayant pas d'antécédents connus d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), de moins de 75 ans et de 60 kg ou plus. Selon les données du registre allemand fournies par le fabricant sur les patients présentant un STEMI, la mortalité hospitalière a été plus basse chez les patients traités par le prasugrel que chez ceux traités par le clopidogrel (2,5 % par rapport à 5,8 %), mais il n'y a pas eu de différences entre les traitements pour ce qui est de la récurrence d'infarctus, des AVC ou des hémorragies.

Les données probantes corroborent l'efficacité du traitement préalable par le clopidogrel des patients atteints d'un SCA qui subissent une ICP, et on a démontré qu'une dose d'attaque de clopidogrel de 600 mg était plus avantageuse qu'une dose de 300 mg. Selon les études fournies par le fabricant, le prasugrel produit une meilleure inhibition plaquettaire que le clopidogrel, mais une méta-analyse récente a révélé que le devenir cardiovasculaire des patients n'était pas plus sombre quand on prévoyait une diminution de la bioactivation du clopidogrel en raison de variantes du CYP2C19 réduisant l'activité fonctionnelle du clopidogrel; par conséquent, le rapport entre la variabilité des effets plaquettaires du clopidogrel et le devenir clinique est incertain.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant, pendant un horizon de 40 ans, les coûts et effets cliniques du prasugrel à ceux du clopidogrel chez les patients présentant un SCA subissant une ICP. L'analyse a été effectuée au moyen d'un modèle de Markov; les 15 premiers mois sont fondés sur les données de l'essai TRITON-TIMI 38 et après 15 mois, le modèle dépend des décès d'origine cardiovasculaire ou non cardiovasculaire. Selon le fabricant, le prasugrel est un traitement dominant par rapport au clopidogrel, car il est associé à des coûts totaux semblables (économies de 48 \$ pendant 40 ans), à 0,03 année de vie pondérée par la qualité (QALY) de plus et à 0,04 année de vie de plus en raison d'une réduction du nombre de décès d'origine cardiovasculaire et d'IM.

Selon le PCEM, la présentation du fabricant comporte un certain nombre de lacunes : l'évaluation économique est fondée sur l'essai TRITON-TIMI 38 et le Comité continue d'avoir des réserves quant à son application au contexte canadien; le coût du clopidogrel était fondé sur le prix du médicament de marque, mais, depuis la nouvelle présentation, une version générique du clopidogrel a été commercialisée, ce qui fait que le coût quotidien n'est maintenant plus de 2,63 \$, mais plutôt de 0,66 \$. Si on tient compte du prix du clopidogrel générique, le coût différentiel par QALY du prasugrel passe à 21 546 \$ chez les patients présentant un SCA et à 10 212 \$ dans la sous-population « STEMI sans AVC ».

Le coût quotidien du prasugrel (10 mg, 2,66 \$) est environ quatre fois plus élevé que celui du clopidogrel (75 mg, 0,66 \$).

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçues.

Autres sujets de discussion

- Le Comité a souligné qu'on n'a pas démontré qu'il y avait des liens directs entre l'inhibition plaquettaire et les résultats cliniques produits par le clopidogrel.
- De l'avis du Comité, quand une thrombose de l'endoprothèse survient pendant le traitement par le clopidogrel, le passage au prasugrel peut être utile; on n'a toutefois pas de données provenant d'ECR pour appuyer une recommandation en ce sens.
- Le Comité a fait remarquer que la nouvelle présentation ne contenait pas de nouveaux renseignements sur les effets nuisibles, bien que les organismes de réglementation aient demandé d'intensifier la surveillance de l'apparition de néoplasmes au cours des essais à venir.

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 mai 2012

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

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. 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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.

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 16 mai 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – 14 juin 2012

© ACMTS, 2012

Page 5 sur 5