



### RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

#### **CHLORHYDRATE DE PRASUGREL (Effient – Eli Lilly Canada Inc.)**

**Indication : syndrome coronaire aigu**

#### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le prasugrel ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

#### **Motif de la recommandation :**

Le Comité estime que l'efficacité comparative du prasugrel et du clopidogrel sur la foi de l'étude TRITON-TIMI 38 demeure incertaine en raison de la structure de cette étude et il constate que la proportion de participants aux prises avec une hémorragie majeure est plus grande, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du prasugrel que dans le groupe du clopidogrel.

#### **À souligner :**

1. Le Comité est d'avis que le prasugrel peut être bénéfique chez le patient qui subit une thrombose liée à une endoprothèse tout en étant traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (aspirine); cependant, il n'y a pas de données qui soutiennent précisément cette recommandation.
2. Le Comité est préoccupé par le risque que l'usage du prasugrel s'accompagne d'une fréquence accrue de tumeurs malignes par comparaison avec le clopidogrel et il considère nécessaire d'analyser en prospective les données sur ce sujet. À la demande des autorités réglementaires, l'étude TRILOGY-ACS en cours collectera et analysera des données sur le cancer dans une optique prospective.

#### **Contexte :**

Selon Santé Canada, le prasugrel est indiqué, en association avec l'aspirine, dans la prévention secondaire précoce et à long terme des événements athérothrombotiques chez les patients atteints d'un syndrome coronaire aigu (SCA) qui doivent subir une intervention coronarienne percutanée (ICP) pour l'une des affections suivantes :

- angor instable ou infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) traité par une ICP ;
- infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) traité par une ICP primaire ou retardée.

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

Le prasugrel est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaires : son métabolite actif se lie de façon irréversible aux récepteurs de l'adénosine diphosphate P2Y<sub>12</sub> sur les plaquettes. Il est offert en comprimés pelliculés non rainurés de 10 mg. Santé Canada recommande une dose de charge de 60 mg suivie d'une dose de 10 mg par jour en administration à long terme. Le prasugrel devrait s'accompagner d'aspirine à raison de 75 mg à 325 mg par jour.

### **Synthèse des constatations du CCCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs, randomisés et à double insu, publiés ou inédits, sur le prasugrel et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique couvre un essai clinique multicentrique (plusieurs pays) comparatif, randomisé et à double insu, parrainé par le fabricant (TRITON-TIMI 38), comptant des participants adultes atteints d'un SCA, présentant un risque modéré à élevé d'évolution du syndrome, devant subir une ICP. Le groupe de participants (toute la population atteinte d'un SCA : N = 13 608) se répartit en deux sous-groupes établis au préalable : le groupe NSTEMI (N = 10 074) et le groupe STEMI (N = 3 534). Dans le groupe NSTEMI, près de 40 % ont subi une ICP dans les 24 heures de l'apparition des symptômes. Dans l'autre groupe, 69 % ont subi l'intervention dans les 12 heures des manifestations symptomatiques.

Des patients ont été exclus sur les motifs que voici : présence d'une maladie cardiovasculaire (soit, choc cardiogénique, arythmie ventriculaire réfractaire, insuffisance cardiaque) ou de facteurs de risque de saignement, traitement concomitant par une thiéno-pyridine (p. ex., clopidogrel) dans les cinq jours du recrutement ou traitement antérieur par un anticoagulant oral, un antiplaquettaire ou un anti-inflammatoire systémique. En vertu de sa conception, l'étude TRITON-TIMI 38 exclut les patients pour qui le traitement initial est un pontage aortocoronarien.

L'étude TRITON-TIMI 38 compare le prasugrel à raison d'une dose de charge de 60 mg suivie d'une dose de 10 mg chaque jour au clopidogrel à raison d'une dose de charge de 300 mg suivie d'une dose de 75 mg chaque jour; les deux médicaments sont associés à l'aspirine. La répartition aléatoire des participants est stratifiée selon la forme de SCA (NSTEMI ou STEMI). Les chercheurs devaient savoir que tous les patients de la catégorie NSTEMI et les patients soumis à un traitement médical pour cause de STEMI étaient des candidats à l'ICP (anatomie coronaire se prêtant à une ICP) avant la randomisation. Lorsque l'anatomie coronaire était connue ou qu'une ICP primaire était prévue en cas de STEMI, le traitement préalable par le médicament à l'étude était autorisé jusqu'à 24 heures avant l'ICP. Pour la majorité des patients (74 %), la dose de charge du médicament à l'étude a été administrée durant l'ICP; pour 26 % des participants, cette dose a été administrée avant l'ICP. La période médiane allant de l'administration du médicament à l'étude à l'ICP est de deux heures. Seulement 2 % des participants ont reçu le médicament à la dose de charge plus de six heures avant l'ICP.

Les chercheurs ont déterminé la taille de l'échantillon dans l'intention de démontrer la supériorité du prasugrel sur le clopidogrel du point de vue du principal critère de jugement mixte formé de la mortalité cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde (IM) non mortel et de

l'accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel en présence de NSTEMI. S'il s'avérait que la supériorité était établie en vertu de ce critère mixte dans ce sous-groupe, le médicament serait étudié dans toute la population atteinte d'un SCA. Les patients, les chercheurs et les évaluateurs de l'effet en fonction du principal critère de jugement ne connaissent pas les modalités d'affectation des traitements. La période de suivi médiane des patients de l'étude est de 14,5 mois (écart de 6 à 15 mois). Parmi toute la population atteinte d'un SCA, 17 % ont eu tôt fait de cesser de prendre le médicament, de sorte que leur période de suivi est abrégée; 6 % ont abandonné l'étude avant terme.

### **Critères de jugement**

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici : la mortalité globale, les décès de cause cardiovasculaire, l'IM non mortel, l'AVC non mortel, la reperméabilisation en urgence du vaisseau sanguin en question, la thrombose liée à l'endoprothèse, les saignements, les abandons pour cause d'effet indésirable et les effets indésirables y compris les cancers. Le principal critère de jugement de l'étude TRITON-TIMI 38 est un critère mixte comprenant la mortalité cardiovasculaire, l'IM non mortel et l'AVC non mortel.

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

Dans toute la population atteinte d'un SCA, la fréquence des incidents qu'englobe le critère de jugement mixte principal est de 9,4 % dans le groupe du prasugrel et de 11,5 % dans le groupe du clopidogrel (taux de risque [TR] de 0,81 et intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,73 à 0,90). Dans le sous-groupe STEMI (tant les patients subissant une ICP dans les 12 heures de l'apparition des symptômes que les patients la subissant après ce délai), le prasugrel amène une réduction statistiquement significative des incidents regroupés dans le critère de jugement mixte principal comparativement au clopidogrel : 9,8 % contre 12,2 %,  $P = 0,02$ . Les résultats dans le sous-groupe NSTEMI sont du même ordre : 9,3 % des patients du groupe du prasugrel et 11,2 % des patients du groupe du clopidogrel subissent un incident précisé dans le critère de jugement ( $P = 0,002$ ). Ces résultats sont imputables en majeure partie à la fréquence d'IM non mortel plus basse dans une mesure statistiquement significative dans le groupe du prasugrel que dans le groupe du clopidogrel (toute la population : 7 % contre 9,1 %;  $P < 0,001$ ). Pour ce qui est des sous-groupes NSTEMI et STEMI, cette constatation (fréquence de l'IM non mortel) est la même que dans toute la population à l'étude. Bien que l'incidence de l'IM, relié à l'intervention ou non, soit statistiquement plus basse dans le groupe du prasugrel que dans l'autre groupe, la majorité des IM sont reliés à l'intervention. La majorité des incidents regroupés dans le critère de jugement principal surviennent dans les 30 jours de la randomisation.

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le prasugrel et le clopidogrel quant à la mortalité toutes causes confondues (2,8 % contre 2,9 %;  $P = 0,64$ ), aux décès d'origine cardiovasculaire (2,0 % contre 2,2 %;  $P = 0,31$ ) ou aux AVC non mortels (0,9 % contre 0,9 %;  $P = 0,93$ ) dans la population globale. Il en va de même dans les sous-groupes NSTEMI et STEMI.

Le prasugrel se démarque du clopidogrel par une incidence statistiquement plus basse de thromboses liées à l'endoprothèse dans les groupes suivants : toute la population à l'étude et les sous-groupes NSTEMI et STEMI. Dans la population globale, les taux de thrombose avérée

ou probable sont de 0,9 % pour le prasugrel et de 1,9 % pour le clopidogrel (TR [IC à 95 %] = 0,48 [0,36 à 0,64],  $P < 0,001$ ). Rien dans l'étude TRITON-TIMI 38 ne permet d'évaluer l'effet du prasugrel en cas de thrombose liée à l'endoprothèse pendant le traitement par le clopidogrel.

Une analyse de sous-groupe prévue au protocole (en fonction de la présence de diabète) illustre que le prasugrel amène une réduction du taux des incidents du critère de jugement mixte principal comparativement au clopidogrel tant chez les participants atteints de diabète (11,4 % contre 15,8 %;  $P < 0,001$ ) que chez ceux qui n'en souffrent pas (8,8 % contre 10,2 %;  $P = 0,02$ ). Toutefois, l'absence de test d'interaction statistiquement significatif indique que l'effet relatif du prasugrel comparativement à celui du clopidogrel n'est pas différent d'un groupe à l'autre. Il n'y a pas de différences sous l'angle du critère de jugement principal entre les deux médicaments chez les participants âgés de 75 ans ou plus ( $N = 1\ 809$ ) (TR [IC à 95 %] = 0,94 [0,75 à 1,18],  $P = 0,60$ ). Les résultats de l'analyse de sous-groupe en fonction de l'AVC ou de l'accident ischémique transitoire antérieur ( $n = 518$ ) révèlent une tendance à la hausse du risque d'incidents compris dans le critère de jugement principal chez les participants traités par le prasugrel par rapport aux participants traités par le clopidogrel dans ce sous-groupe (TR [IC à 95 %] = 1,37 [0,89 à 2,13],  $P = 0,15$ ).

Un volet de l'étude prévoit la mesure de la qualité de vie, mais le fabricant ne mentionne pas cette information dans sa présentation au PCEM; il fait remarquer cependant que l'évaluation de cet aspect est impossible pour cause d'insuffisance des données due à la taille de l'échantillon.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

La population à l'étude prise dans l'ensemble, le nombre de saignements majeurs consécutifs à la thrombolyse sans lien avec le pontage aortocoronarien en cas d'IM (TIMI) est plus élevé chez les participants traités par le prasugrel que chez les participants traités par le clopidogrel (2,2 % contre 1,7 %; TR [IC à 95 %] de 1,32 [1,03 à 1,68],  $P = 0,03$ ). Le sous-ensemble du saignement majeur comprend l'hémorragie mettant la vie en péril (1,3 % contre 0,8 %,  $P = 0,02$ ) et l'hémorragie mortelle (0,31 % contre 0,07 %,  $P = 0,002$ ), des incidents plus nombreux dans le groupe du prasugrel que dans le groupe du clopidogrel.

Dans le sous-groupe NSTEMI, les épisodes de saignement majeur par suite de la thrombolyse en cas d'IM sont plus nombreux dans une mesure statistiquement significative dans le groupe du prasugrel que dans le groupe du clopidogrel : 2,2 % contre 1,6 %,  $P = 0,02$ . Dans le sous-groupe STEMI, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux médicaments de ce point de vue (2,2 % contre 2,0 %,  $P = 0,65$ ). Quant au groupe de participants diabétiques, le taux de saignements majeurs est semblable que le participant soit traité par le prasugrel ou le clopidogrel (2,3 % contre 2,2 %).

Des données probantes laissent entrevoir que le risque de saignement majeur s'élève chez la personne âgée (75 ans ou plus), la personne dont le poids est inférieur à 60 kg et celle qui a des antécédents d'accident ischémique transitoire ou d'AVC. C'est pourquoi le prasugrel est contre-indiqué en cas d'antécédents d'accident ischémique transitoire ou d'AVC et que la monographie du produit renferme une mise en garde au sujet de son emploi chez la personne de 75 ans ou plus ou chez celle dont le poids est inférieur à 60 kg. Le fabricant précise que 20 % de la population de l'étude TRITON-TIMI 38 seraient inadmissibles au traitement par le prasugrel selon ces critères.

L'analyse de l'étude TRITON-TIMI 38 de la Food and Drug Administration (FDA) révèle une hausse statistiquement significative de l'incidence de nouveaux cancers ou de l'aggravation de cas de cancer dans les groupes du prasugrel par rapport aux groupes du clopidogrel (2,2 % contre 1,6 %,  $P = 0,01$ ; calcul du PCEM). La FDA a entrepris d'autres analyses à ce sujet pour examiner de façon distincte les cas de cancer existant et les nouveaux cancers ainsi que les tumeurs malignes et les tumeurs bénignes. La FDA en conclut que, bien qu'il y ait une tendance à la hausse de la fréquence de nouvelles tumeurs malignes dans les groupes du prasugrel comparativement aux groupes du clopidogrel, les données sont peut-être trompeuses. Néanmoins, l'organisme a autorisé la commercialisation du médicament sous réserve de la collecte de données sur les antécédents de cancer des participants et sur la survenue de tels incidents dans l'essai clinique en cours TRILOGY-ACS. La monographie de Santé Canada prévient les prescripteurs à propos de la fréquence accrue de cancers dans l'étude TRITON-TIMI 38 et que la causalité est encore inconnue.

La proportion de patients faisant état d'un effet indésirable grave est semblable dans les deux groupes : 24,7 % pour le prasugrel et 24,5 % pour le clopidogrel,  $P = 0,55$ . Par contre, la fréquence de l'hémorragie grave est statistiquement plus élevée dans le groupe du prasugrel que dans le groupe du clopidogrel : 5,9 % contre 4,1 %,  $P < 0,001$ . Enfin, la proportion des participants mentionnant un effet indésirable quel qu'il soit est également semblable dans les deux groupes : 80,3 % pour le prasugrel et 80,0 % pour le clopidogrel,  $p = 0,63$ .

### **Coût et rentabilité**

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le prasugrel et le clopidogrel sous les angles du coût et de l'effet clinique dans un groupe de personnes atteintes d'un SCA devant subir une ICP dans un horizon temporel de 40 ans. L'analyse repose sur une modélisation Markov selon laquelle l'évolution des 15 premiers mois se fonde sur les données de l'étude TRITON-TIMI 38; passée cette période, le modèle est structuré selon la survenue des décès d'origine cardiovasculaire et d'autres causes. Le fabricant constate que le prasugrel améliore légèrement la survie (0,04 an) et les années de vie pondérées par la qualité (0,03), en raison d'une baisse de la mortalité cardiovasculaire et des IM, par rapport au clopidogrel. Sur le plan du coût total en 40 ans, le traitement par le prasugrel pendant 15 mois coûte 129 \$ de plus que le traitement par le clopidogrel pendant 15 mois en raison principalement du coût supérieur du médicament. Selon les estimations du fabricant, le coût de l'année de vie pondérée par la qualité et le coût supplémentaire par année de vie du prasugrel comparativement au clopidogrel sont respectivement de 4 431 \$ et de 3 003 \$.

La grande lacune de l'analyse relève du caractère non applicable de l'étude TRITON-TIMI 38. Par conséquent, le Comité juge que la rentabilité du prasugrel au Canada est toujours incertaine.

Le coût quotidien du prasugrel (3,14 \$) est supérieur à celui du clopidogrel (2,58 \$).

### **Autres sujets de discussion :**

- Le Comité constate que le moment d'administration du clopidogrel par rapport au moment de l'ICP dans l'étude TRITON-TIMI 38 ne correspond pas à la pratique canadienne en cas

## Programme commun d'évaluation des médicaments

de NSTEMI; pour la majorité des participants de l'étude, la dose de charge de l'antiplaquettaire a été administrée durant l'intervention.

- Ce n'est que chez les patients du groupe STEMI qui ont subi l'ICP dans les 12 heures de l'apparition des symptômes que le moment d'administration du clopidogrel par rapport au moment de l'ICP correspond à la pratique canadienne. Cependant, l'étude TRITON-TIMI 38 n'est pas conçue pour étudier les différences selon les modalités du traitement dans ce sous-groupe particulier.
- Même si la posologie du clopidogrel dans le SCA approuvée par Santé Canada est d'une dose de charge de 300 mg suivie d'une dose quotidienne de 75 mg, des établissements prescrivent une dose de charge de 600 mg en cas d'ICP primaire.
- L'avantage du prasugrel par rapport au clopidogrel du point de vue du critère de jugement mixte de l'étude TRITON-TIMI 38 perd sa portée statistique passés 30 jours dans la population dans l'ensemble ainsi que dans les groupes STEMI et NSTEMI.
- Le prasugrel pourrait se révéler utile en cas de baisse de la réponse au clopidogrel pour divers motifs dont la résistance ou la variation pharmacogénétique du métabolisme. Mais les interventions destinées à évaluer la réponse au clopidogrel ne sont pas répandues au Canada de l'avis du Comité, et ni l'analyse génétique, ni le test plaquettaire ne sont recommandés à l'heure actuelle. Nous ne disposons pas de données probantes issues d'essais cliniques comparatifs et randomisés soutenant une stratégie d'utilisation du prasugrel ou du clopidogrel en fonction de l'analyse génétique ou du test d'activité plaquettaire.

### Membres du CCCEM présents :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

### Membres du CCCEM absents :

Aucun

### Conflits d'intérêts :

Un membre du CCCEM se dit en situation de conflit d'intérêts ; il n'a pas participé au vote.

### À propos du présent document :

Le CCCEM 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 paraissent 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 CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation du CCCEM 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

## ***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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.