



Recommandation finale du Comité canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

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 Brilinta, appelé aussi ticagrélor, au prix proposé dans la prévention des événements thrombotiques chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA), c'est-à-dire dans la prévention de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins de patients ayant subi une crise cardiaque ou un angor (douleur thoracique).

Motifs de la recommandation :

1. Comme l'analyse menée auprès de patients nord-américains atteints d'un SCA ayant participé à une étude médicale de grande envergure n'a pas démontré la supériorité de Brilinta sur le clopidogrel (appelé aussi Plavix), le prix supérieur de Brilinta n'est pas justifié.
2. Le Comité est d'avis qu'une évaluation convenable de la rentabilité de Brilinta était impossible compte tenu des nombreux problèmes liés à l'analyse économique du fabricant.
3. Le coût quotidien de Brilinta (2,96 \$) est supérieur à celui du clopidogrel (2,58 \$).

Remarque :

Sur la foi de l'examen des données probantes, 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 :

Brilinta appartient à une classe de médicaments appelée agents antiplaquettaires. Les plaquettes sont des petits fragments qui circulent dans le sang et qui facilitent la coagulation. Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, les plaquettes s'adhèrent et participent à la formation d'un caillot sanguin, ce qui arrête le saignement. Néanmoins, un caillot sanguin qui forme dans un vaisseau endommagé peut s'avérer très dangereux car :

- le caillot peut bloquer entièrement la circulation sanguine provoquant ainsi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC).
- le caillot peut bloquer partiellement les vaisseaux sanguins autour du cœur, provoquant une douleur thoracique qui va et vient (angor).

Recommandation en langage clair

Brilinta aide à prévenir l'adhésion des plaquettes entre elles, ce qui réduit la probabilité de la formation d'un caillot sanguin pouvant bloquer un vaisseau sanguin.

Selon Santé Canada, Brilinta, administré en concomitance avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention secondaire des événements athérombotiques chez les patients atteints d'un SCA qui doivent recevoir un traitement médical ou subir une intervention coronarienne percutanée (ICP) (avec ou sans endoprothèse vasculaire pour élargir l'artère bloquée) et/ou un pontage aortocoronarien (PAC).

Brilinta est présenté en comprimés à 90 mg à prendre par voie orale. Santé Canada recommande que le traitement par Brilinta soit instauré au moyen d'une dose unique de 180 mg administrée par voie orale, suivie d'une dose de 90 mg deux fois par jour. Brilinta 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 Brilinta. Cette présentation a par la suite été annulée et une nouvelle demande a été adressée au PCEM pour Brilinta en juin 2011.

Synthèse des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné les renseignements suivants préparés par le PCEM : un examen des études médicales sur Brilinta et un examen de l'information économique préparée par le fabricant de Brilinta. Le Comité a également pris en compte des observations d'un groupe de patients sur les résultats et les questions qui comptent à leurs yeux.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur une étude médicale menée auprès de patients atteints d'un SCA. L'étude PLATO, avec 18 624 patients, a porté sur des patients atteints d'un SCA avec ou sans sus-décalage du segment ST (soit une sorte de variation au niveau de l'électrocardiogramme) dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes. Les patients ont été reçus Brilinta (dose initiale de 180 mg suivie de 90 mg deux fois par jour) ou le clopidogrel (dose initiale 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'étude, la dose d'AAS était de 75 à 100 mg par jour. Toutefois, différentes doses ont été autorisées conformément aux recommandations du médecin responsable (lesquelles tiennent compte des lignes directrices d'un pays ou d'un endroit particulier). La durée du traitement allait de six à douze mois, selon la date à laquelle les patients étaient inscrits à l'étude, 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 patients de l'étude 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. L'étude PLATO a inclus un pourcentage similaire de patients avec un diagnostic final de STEMI (soit une crise cardiaque avec ces variations sur l'électrocardiogramme) ou de NSTEMI (soit une crise cardiaque sans ces variations sur l'électrocardiogramme) – d'environ 40 % pour chacun. Le diagnostic final était un angor instable (soit des douleurs thoraciques sans crise cardiaque) chez environ 17 % des patients. Au cours de l'étude, environ 64 % des patients ont subi une ICP et environ 10 % ont subi un PAC.

Recommandation en langage clair

Réunion du CCEM – le 16 novembre 2011

Avis de recommandation finale du CCEM – le 16 décembre 2011

© ACMTS, 2011

page 2 sur 6

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 Brilinta (23,4 %) que de ceux traités par le clopidogrel (21,5 %) ont cessé prématurément de prendre le médicament à l'étude. Environ le même pourcentage de patients traités par Brilinta que ceux traités par le clopidogrel (3,3 % et 2,7 %, respectivement) s'est retiré prématurément de l'étude.

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 (soit une crise cardiaque sans mort), 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'étude PLATO était d'évaluer le pourcentage de patients qui ont subi un ou plusieurs des événements suivants : l'infarctus du myocarde non mortel, l'AVC non mortel ou le décès d'origine cardiovasculaire.

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'étude PLATO.

Résultats

Efficacité potentielle ou réelle

- Le pourcentage de patients ayant subi un des événements du principal critère d'évaluation mentionnés ci-dessus a été plus faible avec Brilinta qu'avec le clopidogrel ; soit 9,3 % pour Brilinta par rapport à 10,9 % pour le clopidogrel.
- Individuellement, les taux de l'infarctus du myocarde non mortel et de décès d'origine cardiovasculaire ont été plus faibles pour Brilinta en comparaison au clopidogrel. Cependant, le taux d'AVC non mortel a été environ le même pour Brilinta et le clopidogrel, soit 1,3 % et de 1,1 % respectivement.
- Le taux de mortalité toutes causes confondues a été plus faible chez les patients traités par Brilinta (4,5 %) que chez ceux traités par le clopidogrel (5,9 %).
- L'incidence d'un ou plusieurs des événements du principal critère d'évaluation chez les patients nord-américains a été plus élevée dans le groupe traité par Brilinta que dans celui traité par le clopidogrel, mais la différence était minime et sans grande importance statistique.
- Il n'y a pas eu de différence entre Brilinta 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 chez les patients traités par Brilinta que chez ceux traités par le clopidogrel. L'incidence des autres AVC (avec saignement, sans saignement, tous les AVC) a été plus élevée chez les patients traités par Brilinta que chez ceux traités par le clopidogrel, mais sans différence réelle du point de vue statistique.
- Une proportion semblable des patients traités par Brilinta (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

Recommandation en langage clair

mineures non liées à un PAC a été plus élevée chez les patients traités par Brilinta 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 (difficultés de la respiration) et de dyspnée grave était plus élevé chez les patients traités par Brilinta 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 chez les patients traités par Brilinta 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 Brilinta ont été la dyspnée et l'épistaxis (hémorragie nasale). Ces effets indésirables ont été plus courants dans le groupe traité par Brilinta que dans celui traité par le clopidogrel.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté de l'information économique comparant les coûts et les effets cliniques de Brilinta à ceux du clopidogrel chez les patients atteints d'un SCA, sur une période d'un an et de 30 ans. Pour l'analyse économique, le fabricant a utilisé les résultats de l'étude PLATO, (y compris les probabilités de crise cardiaque, d'AVC et de décès). Le fabricant a également utilisé les résultats d'une analyse de l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) sur la mortalité hospitalière suivant une crise cardiaque. Selon l'analyse du fabricant sur 30 ans, Brilinta est moins coûteux (économies de 500 \$) et plus efficace que le clopidogrel.

Le PCEM a souligné que l'analyse du fabricant comportait plusieurs lacunes :

- L'analyse n'a pas pris en compte le fait que certains patients peuvent subir de multiples événements cardiovasculaires, malgré l'existence de données d'études permettant de le faire.
- Sur une période de 30 ans, le fabricant n'a pas pris en considération la possibilité d'un nouvel événement cardiovasculaire ou l'impact potentiel de cet événement sur le risque de décès après la première année. Ces éléments pourraient fausser les résultats en faveur de Brilinta étant donné que ce médicament est associé à une plus grande incidence d'AVC.
- Comme il existe des données sur les bienfaits pour la santé de l'étude PLATO et de l'étude PLATO HECON (la sous-étude sur l'économie de la santé), 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'étude PLATO pour ce qui est des bienfaits pour la santé.

En résumé, compte tenu des lacunes, il a été impossible de corriger efficacement l'analyse économique 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 supplémentaire a comporté les mêmes lacunes associées à l'analyse principale du fabricant.

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

Recommandation en langage clair

Réunion du CCEM – le 16 novembre 2011

Avis de recommandation finale du CCEM – le 16 décembre 2011

© ACMTS, 2011

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 importante 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 Brilinta réduise le risque de décès ou d'autres crises cardiaques, réduise le risque d'hémorragie lié à la chirurgie, réduise l'absentéisme du travail 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 Brilinta par rapport à ceux traités par le clopidogrel.
- Le Comité a souligné que, dans le groupe de patients nord-américains, Brilinta ne s'est pas montré supérieur au clopidogrel en ce qui concerne le principal critère d'évaluation. Des analyses a posteriori fondées sur la dose d'AAS – présentées par le fabricant pour expliquer ces résultats – ont été prises en compte. Néanmoins, le Comité estime que, même si ces résultats pourraient être attribuables à la dose d'AAS, des plus amples recherches sont nécessaires car il n'y a pas d'autres études médicales pour corroborer ces analyses.
- Le Comité n'a pas confiance en les estimations du fabricant sur la rentabilité de Brilinta par rapport au clopidogrel, qui sont fondées sur les prix actuels, en raison des nombreuses lacunes de l'analyse économique du fabricant. De plus, le Comité a fait remarquer qu'une forme générique du clopidogrel serait probablement sur le marché bientôt.
- Le Comité a envisagé la possibilité que Brilinta soit avantageux chez les patients qui présentent un événement thrombotique (caillots sanguins) ou un AVC pendant le traitement par le clopidogrel, mais l'étude examinée ne présente pas de données sur ces patients.
- Le Comité a exprimé des inquiétudes quant au risque que Brilinta soit utilisé hors indications approuvées par Santé Canada, surtout compte tenu de la tendance à une plus grande incidence d'AVC chez les patients traités par Brilinta par rapport à ceux traités par le clopidogrel.
- Brilinta 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

Recommandation en langage clair

Réunion du CCEM – le 16 novembre 2011

Avis de recommandation finale du CCEM – le 16 décembre 2011

© ACMTS, 2011

À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.acmts.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

À propos du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM)

Le CCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

Pour décider si un médicament devrait être couvert par les régimes publics d'assurance médicaments participants, le PCEM s'appuie sur un examen fondé sur des données probantes de l'efficacité et de l'innocuité du médicament et sur une évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres traitements possibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

La recommandation du CCEM ne vient 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

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.

Recommandation en langage clair

Réunion du CCEM – le 16 novembre 2011

Avis de recommandation finale du CCEM – le 16 décembre 2011

© ACMTS, 2011

page 6 sur 6