



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2011

7 décembre 2011

L'avis adopté par la commission le 19 octobre 2011
a fait l'objet d'une audition le 7 décembre 2011

BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés

B/60 (CIP : 498 874-1)

B/180 (CIP: 578 938-6)

B/100x1 (CIP: 578 940-0)

Laboratoire AstraZeneca

Ticagrelor

Code ATC : B01AC24

Liste I

Date de l'AMM : 3 décembre 2010

(Procédure d'enregistrement européenne centralisée)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale (B/60) et Collectivités (B/180 et B/100X1)

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ticagrelor

1.2. Originalité

Le ticagrelor est un antiagrégant plaquettaire actif par voie orale d'une nouvelle classe chimique, la famille des cyclo-pentyl-triazolo-pyrimidines. Sa structure chimique a des similitudes avec celle de l'adénosine. C'est un antagoniste réversible sélectif du récepteur plaquettaire P2Y12 de l'ADP (adénosine diphosphate) qui empêche l'activation et l'agrégation plaquettaire déclenchée par l'ADP.

1.3. Indications

« BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien (PAC). »

1.4. Posologie

« Le traitement par BRILIQUE doit être initié à une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour.

Les patients sous Brilique doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique (AAS) tous les jours, sauf contre-indication spécifique. Après une dose initiale d'AAS, BRILIQUE doit être utilisé avec une dose d'entretien d'AAS de 75-150 mg.

Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de BRILIQUE soit cliniquement indiqué. L'expérience thérapeutique au-delà de 12 mois est limitée. Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA), l'arrêt prématuré de tout traitement antiagrégant plaquettaire, y compris de BRILIQUE, pourrait augmenter le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde lié à la pathologie sous-jacente du patient. Par conséquent, les interruptions prématurées de traitement doivent être évitées.

Les oublis d'une dose doivent aussi être évités. En cas d'oubli, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de Brilique de 90 mg, à l'heure de sa prise habituelle suivante.

Les patients traités par le clopidogrel peuvent directement passer à BRILIQUE si besoin. Le remplacement de prasugrel par BRILIQUE n'a pas été étudié.

Populations particulières

Sujets âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal. Aucune information n'est disponible concernant le traitement des patients en hémodialyse, le traitement par BRILIQUE n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère. Brilique n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Par conséquent, son utilisation est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Population pédiatrique : La sécurité d'emploi et l'efficacité de BRILIQUE chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour l'indication approuvée chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Brilique peut être administré au cours ou en dehors des repas. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC (2010)

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01A	Antithrombotiques
B01AC	Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue
B01AC24	Ticagrelor

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Autre antagoniste réversible des récepteurs P2Y12 à l'ADP : néant.

2.2.2 Antagonistes irréversibles des récepteurs P2Y12 à l'ADP (SMR important) :

DCI	Spécialités	Indications
clopidogrel	PLAVIX 75 mg et 300 mg comprimés et ses génériques et en association à l'aspirine : DUOPLAVIN1	chez l'adulte dans la prévention des événements liés à l'athérombose : - Chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. - Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu : Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS). Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.
prasugrel	EFIENT 10 mg comprimés	en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.
ticlopidine	TICLID 250 mg comprimés	Dans la prévention des complications thrombotiques artérielles (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, mort de cause vasculaire) après un premier accident ischémique cérébral lié à l'athérosclérose. Une étude clinique a mis en évidence une efficacité quelque peu supérieure de la ticlopidine par rapport à l'aspirine dans la prévention secondaire de ces complications thrombotiques, efficacité qu'il convient de mettre en balance avec les effets indésirables de la ticlopidine. Prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de la claudication intermittente authentifiée. Prévention des thromboses itératives des abords artérioveineux en hémodialyse chronique. Prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent).

1 DuoPlavin est indiqué en prévention des événements liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS). DuoPlavin est une association fixe pour la poursuite du traitement d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent ; d'un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique (antithrombotiques)

2.3.1 Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (SMR important)

	Classe	Indication(s) AMM
Acide acétylsalicylique : Aspirine 75 à 325 mg/j KARDEGIC 75 mg ASPIRINE UPSA 325 mg ASPIRINE PROTECT 300 mg CARDIOSOLUPSAN 100 mg	Inhibiteur de la cyclo-oxygénase	en prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose : - réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire : . après infarctus du myocarde ; . dans le cadre de l'angor stable et instable ; . lors d'angioplastie coronaire transluminale ; . après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué ; - réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.
PRAVADUAL	Inhibiteur de la cyclo-oxygénase, statine	PRAVADUAL associe 81 mg d'aspirine + 40 mg pravastatine : Il est indiqué en « Prévention secondaire : réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, lorsque l'association de pravastatine et d'une faible dose d'acide acétylsalicylique est considérée comme appropriée, en plus de la correction des autres facteurs de risque ».
Abciximab : REOPRO 2mg/ml sol inj p perf	Antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa (anti GPIIb/IIIa)	en complément de l'administration d'héparine et d'acide acétylsalicylique, dans : - Intervention coronarienne percutanée : Prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée (angioplastie à ballonnet, athérectomie et pose d'un stent). - Angor instable : Réduction à court terme (1 mois) du risque d'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel, chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.
Eptifibatide : INTEGRILIN 0,75 et 2 mg/mL		en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.
Tirofiban : AGRASTAT 50 et 250 µg/ml		en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée : Prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q, dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

2.3.2 Anticoagulants (SMR important)

	Classe	Indication (s)
Enoxaparine : LOVENOX 6 000 UI anti-Xa/0,6 ml, 8 000 UI anti-Xa/0,8 ml, 10 000 UI anti-Xa/1 ml 30 000 UI anti-Xa/3 ml Daltéparine sodique : FRAGMINE 7 500 UI anti-Xa/0,75 ml 10 000 UI anti-Xa/1 ml Nadroparine calcique : FRAXIPARINE 9 500 UI/ml	Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	(1)- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine. (2)- Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire. Pour LOVENOX : (1) et (2) Pour FRAGMINE : (1) Pour FRAXIPARINE : (1)
Héparine calcique CALCIPARINE Héparine sodique HEPARINE CHOAY HEPARINE PANPHARMA	Héparines fractionnées (HNF) non	Traitement de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë.
Fondaparinux sodique ARIXTRA 2,5 mg	Inhibiteur du Facteur X activé (Xa)	Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée. Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion.
Bivalirudine ANGIOX 250 mg	Inhibiteur direct de la thrombine	Traitement des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA ; angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-)) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. ANGIOX doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel. Anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation du ticagrelor (BRILIQUE), en association à l'aspirine (AAS), repose sur les résultats d'une étude clinique comparative de phase III Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)² versus clopidogrel.

Une comparaison indirecte de l'efficacité et des effets indésirables du ticagrelor, du prasugrel et du clopidogrel dans les syndromes coronaires aigus est également présentée.

3.1 Données d'efficacité de l'étude PLATO

Objectif de l'étude : démontrer après 12 mois de traitement qu'en association à l'aspirine le ticagrelor est plus efficace que le clopidogrel pour prévenir la survenue des événements cardiovasculaires et la mortalité chez les patients adultes pris en charge dans les 24 premières heures pour un syndrome coronaire aigu (SCA) quelles que soient ses modalités de revascularisation.

Plan d'étude : étude comparative de supériorité, en double aveugle, randomisée versus clopidogrel, multicentrique (862 centres dans 43 pays ayant inclus 18 758 patients entre 2006 et 2008).

Critères d'inclusion : patients adultes (au moins 18 ans) hospitalisés pour une suspicion de SCA ayant débuté dans les 24 heures.

Les SCA pris en charge ont été définis comme suit :

Pour les SCA de type ST- (NSTEMI), les patients devaient avoir au moins 2 des critères suivants :

- ischémie myocardique mise en évidence par une modification du segment ST à l'ECG
- élévation des biomarqueurs témoins de la nécrose myocardique (80% ont eu un test positif à la troponine I)
- au moins 1 facteur de risque parmi insuffisance rénale chronique définie par une clairance de la créatinine < 60 ml/min
- antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ou de pontage coronarien,
- coronaropathie avec une sténose ≥ 50% dans au moins 2 artères
- antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, d'accident ischémique transitoire, de sténose carotidienne (≥ 50%) ou de revascularisation cérébrale
- diabète de type 2 et une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Pour les SCA de type ST+ (STEMI), les patients devaient avoir :

- une élévation persistante du segment ST ≥ 1 mm dans au moins deux dérivations ou un bloc de branche gauche
- une intervention coronaire percutanée (PCI ou angioplastie primaire) programmée.

Parmi les critères de non-inclusion :

- existence d'un risque élevé de bradycardie,
- fibrinolyse prévue ou réalisée dans les 24 heures précédant la randomisation
- prise concomitante d'un médicament susceptible d'interagir avec le CYP3A.

Posologie des antiagrégants plaquettaires :

- Ticagrelor : dose de charge de 180 mg en une seule prise puis 90 mg x 2/j ;
- Clopidogrel : dose de charge comprise entre 300 mg et 600 mg, puis 75 mg/j (sauf si le patient recevait déjà ce traitement qui était alors poursuivi sans dose de charge).

Une dose de charge supplémentaire était administrée en cas d'angioplastie quand cette dernière était réalisée plus de 24h après la randomisation : 90 mg de ticagrelor ou 300 mg de clopidogrel.

² Wallentin L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.

Aspirine : après une dose de charge de 325 mg en l'absence de traitement antérieur, 75 à 100 mg/j.

Critère de jugement principal : survenue jusqu'au 12^{ème} mois de traitement du premier des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC) non mortels (courbe de Kaplan-Meier).

Parmi les critères secondaires de jugement :

- chacun des événements du critère principal de jugement (décès de cause cardiovasculaire, IDM et AVC) ;
- décès toutes causes ;
- survenue d'une thrombose de stent ;
- hémorragies majeures et mineures, liées ou non à une procédure. Les hémorragies majeures sont définies par les hémorragies fatales, les hémorragies intracrâniennes, les tamponnades, les chocs hypovolémiques, par une chute de l'hémoglobine de plus de 5 g/dL ou lorsqu'une transfusion d'au moins 4 culots globulaires a été nécessaire.
- autres effets indésirables.

Méthode et stratégie d'analyse des résultats à 12 mois : le tirage au sort a été stratifié sur le traitement par angioplastie ou par pontage aorto-coronarien. L'analyse, en intention de traiter, a été basée sur le délai de survenue d'un des événements du critère composite. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fait sous les hypothèses suivantes : (1) une fréquence d'événements à 12 mois de 11% dans le bras clopidogrel, (2) une réduction de risque de 13,5% dans le groupe ticagrelor et (3) une puissance de 90% et un risque alpha de 5%. Selon ces hypothèses 1 780 événements étaient nécessaires pour démontrer une différence entre les groupes de traitement.

L'analyse des critères secondaires a été effectuée selon une approche séquentielle hiérarchique.

Résultats

Caractéristiques de la population évaluée (cf. annexes 1 et 2)

L'étude a concerné 18 624 patients randomisés dont 421 patients inclus en France. Les patients ont été majoritairement des hommes (71,6%) avec un âge médian de 62 ans (15% ayant plus de 75 ans), et un poids médian à 80 kg avec un IMC de 27, caucasiens (91%), fumeurs (36%), hypertendus (65%), avec un antécédent d'IDM (20%) ou de PCI (13,6%).

La médiane du délai entre l'apparition des premières douleurs et l'inclusion a été de 11,3 heures ; l'angioplastie a été réalisée dans un délai médian de 20 minutes pour les patients ayant un STEMI et de 3,9 heures pour les patients ayant un NSTEMI après la première prise de traitement à l'étude.

Un total de 97% des patients a été admis avec un SCA : de type ST+ pour 38% d'entre eux et de type ST- pour 43% d'entre eux ; 17% ayant un diagnostic d'angor instable.

Une coronarographie a été effectuée chez 81,5% des patients ; 61% ont alors eu une intervention coronaire percutanée (ICP ou angioplastie) avec pose d'un stent pour 60% d'entre eux ou un pontage aorto-coronarien pour 10%.

Dans le bras clopidogrel, la dose de charge a été d'au moins 300 mg pour 79,1% des patients et d'au moins 600 mg pour 19,6% des patients.

Concernant les autres traitements, 97% des patients ont reçu à la phase aiguë de l'aspirine, 56% une héparine non fractionnée, 51% une héparine de bas poids moléculaire et 26% un anti-GPIIb/IIIa. A la sortie de l'hôpital, 89% des patients avaient une prescription de bêta-bloquant, 88% un antagoniste du système rénine-angiotensine, 90% une statine et 45% un inhibiteur de la pompe à protons.

Près d'un patient sur deux (46%) avait déjà reçu du clopidogrel avant la randomisation dans les 2 groupes.

A noter que 50% des patients nord-américains ont reçu, pendant la durée de l'étude, 325 mg/j d'aspirine. Les patients ayant eu un stent ont reçu 325 mg/j pendant 6 mois.

Près d'un quart des patients ont reçu aussi un inhibiteur de la GPIIb/IIIa.

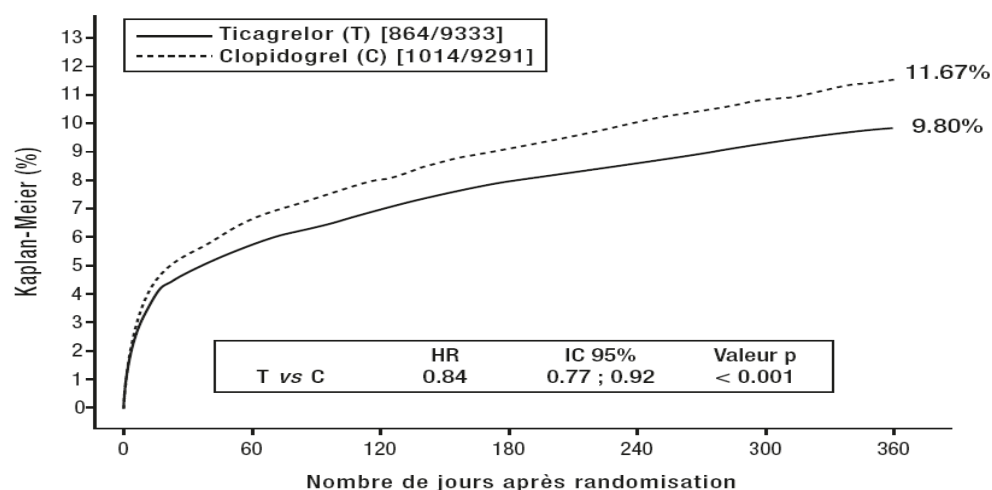
Résultats d'efficacité

Les arrêts du traitement à l'étude ont été de 23,4% dans le bras ticagrelor versus 21,5% dans le bras clopidogrel. Le taux d'observance a été de 82,8% avec une durée médiane d'exposition au traitement de 277 jours (soit près de 9 mois).

Critère de jugement principal :

Dans le groupe ticagrelor l'incidence du critère de jugement principal est réduite par rapport au groupe clopidogrel : 9,8% versus 11,7% soit une réduction absolue en faveur du ticagrelor de 1,9% et une réduction relative du risque d'événement de 16% (RR = 0,84 ; IC 95% [0,77 à 0,92], (p = 0,0003) après 12 mois de traitement.

Figure 1 : résultat sur le critère principal de jugement dans l'étude PLATO



N à risque							
T	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
C	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4074

Critères secondaires d'efficacité :

Tableau 1 : Critères secondaires d'efficacité – PLATO analyse complète

	BRILIQUE 90 mg 2x/j N=9333		Clopidogrel 75 mg /j N=9291			
Critère secondaire	Patients avec un événement	%/ an	Patients avec un événement	%/ an	HR [IC 95%]	p
Composite toutes causes de mortalité/IM (exclu IM silencieux)/AVC	901 (9,7%)	10,2%	1 065 (11,5%)	12,3%	0,84 [0,77, 0,92]	0,0001
Décès cardiovasculaires, /IM AVC dont AIT, Ischémie cardiaque sévère simultanée, Ischémie cardiaque récidivante, ou autres événement athéro-thrombotiques	1 290 (13,8%)	14,6%	1 456 (15,7%)	16,7%	0,88 [0,81, 0,95]	0,0006
Décès cardiovasculaire	353 (3,8%)	4,0%	442 (4,8%)	5,1%	0,79 [0,69, 0,91]	0,0013
IM (IM silencieux exclus)	504 (5,4%)	5,8%	593 (6,4%)	6,9%	0,84 [0,75, 0,95]	0,0045
AVC	125 (1,3%)	1,5%	106 (1,1%)	1,3%	1,17 [0,91, 1,52]	0,2249
Mortalité toutes causes	399 (4,3%)	4,5%	506 (5,4%)	5,9%	0,78 [0,69, 0,89]	0,0003

Parmi les différents items du critère de jugement principal le ticagrelor a eu une efficacité supérieure au clopidogrel pour l'incidence des décès de cause cardiovasculaire (4,0 versus 5,1% ; RR = 0,79 ; IC 95% : [0,69 ; 0,91], p = 0,0013) et les infarctus du myocarde (5,8 versus 6,9%, RR = 0,84 ; IC 95% : [0,75 ; 0,95], p = 0,0045) alors qu'il n'a pas été différent pour les accidents vasculaires cérébraux, (1,3% versus 1,1%).

Pour la mortalité toutes causes, l'approche séquentielle hiérarchique ayant été planifiée pour être testée après la comparaison sur les AVC qui s'est avérée non significative ne permet pas de tirer de conclusion formelle pour la comparaison entre ticagrelor et clopidogrel bien qu'elle apparaisse statistiquement significatif (p = 0,0003). La mortalité toutes causes est majoritairement lié aux décès d'origine cardiovasculaire.

L'homogénéité des résultats a été étudiée en fonction de 31 facteurs : les résultats de ces analyses en sous-groupes prévus montrent une homogénéité du résultat sur le critère composite notamment chez les patients avec ou sans antécédents d'AVC ischémiques ou d'AIT, ceux âgés de plus ou moins 75 ans, avec un poids de plus ou moins 60 kg. De même, les résultats ont été homogènes quel que soit le type de SCA (SCA-ST+, SCA-ST-, cf. tableau 2) ou le mode de prise en charge (traitement invasif ou médical, cf. tableau 3).

Tableau 2 : résultats d'efficacité selon le type de SCA

	STEMI N= 7026 HR, IC 95%, p	NSTEMI N= 7955 HR, IC95%, p	Angor instable et NSTEMI N= 11067 HR, IC 95%, p
Critère composite principal	0,84 [0,72 ; 0,98] p=0,0292	0,83 [0,73 ; 0,94] p=0,0038	0,86 [0,76 ; 0,96] p=0,0073
Mortalité totale	0,81 [0,65 ; 1,00] p=0,0538	0,80 [0,65 ; 0,97] p=0,0235	0,78 [0,66 ; 0,93] p=0,0056

Tableau 3 : Résultats d'efficacité selon le type de prise en charge

	Prise en charge invasive N= 13408 HR, IC 95%, p	Angioplastie coronaire N= 11520 HR, IC 95%, p	Pontage coronaire N= 1884 HR, IC 95%, p	Traitement médical N= 5216 HR, IC 95%, p
Critère composite principal	0,84 [0,75 ; 0,94] p=0,0025	0,88 [0,78 ; 0,99] p=0,04	1,01 [0,70 ; 1,46] p=0,961	0,78 [0,67 ; 0,90] p=0,0006
Mortalité totale	0,82 [0,68 ; 0,98] p=0,025	0,92 [0,75 ; 1,11] p=0,379	0,49 [0,28 ; 0,85] p=0,011	0,72 [0,59 ; 0,87] p=0,0006

En revanche pour les patients inclus en Amérique du Nord, soit près de 2 000 patients de l'étude (10%), la comparaison des deux antiagrégants sur le critère principal a été en faveur du clopidogrel (HR = 1,25, IC 95% [0,93 ; 1,67], p = 0,045 pour l'interaction entre l'effet du traitement et la région).

Cette analyse *a posteriori* a été réalisée à la demande de la Food and Drug Administration. Une des explications possibles, outre le hasard, est celle d'une interaction négative entre ticagrelor et aspirine à forte dose. En effet, une diminution de l'efficacité du ticagrelor a été observée avec de fortes doses d'AAS. Des analyses complémentaires fournies à la FDA, laissent penser que l'interaction (effet du traitement × région) est réduite lorsque l'analyse est ajustée en tenant compte de la dose d'aspirine. Sur la base de cette analyse, la FDA a octroyé l'AMM à BRILIQUE. A noter que la qualité des données et une stratégie de validation différente (CRO ou sponsor) ont été aussi discutées³.

Réduction du risque de thromboses de stent en comparaison au clopidogrel :

Plus de 60% des patients ont été traités par angioplastie avec pose d'une endoprothèse (stent). Le ticagrelor a réduit l'incidence des thromboses de stent par rapport au clopidogrel (1,3% vs 1,9%) soit une réduction absolue de 0,6% (RR : 0,67 [0,50-0,91] p=0,009).

Tableau 4 : incidence des thromboses de stent dans l'étude PLATO

Thromboses de stent – Nombre de patients recevant un stent /Total (%)	Ticagrelor	Clopidogrel	Risque relatif (IC à 95%)	p
Certaine	71/5 640 (1,3)	106/5 649 (1,9)	0,67 (0,50 - 0,91)	0,009
Probable ou Certaine	118/5 640 (2,2)	158/5 649 (2,9)	0,75 (0,59 - 0,95)	0,02
Possible, probable ou Certaine	155/5 640 (2,9)	202/5 649 (3,8)	0,77 (0,62 – 0,95)	0,01

3 Serebruany VL. Paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. Thromb Haemost 2011;105:1-8.

3.2. Comparaisons indirectes

On ne dispose pas d'étude ayant comparé directement ticagrelor au prasugrel du fait de leur développement concomitant.

Sur la base des résultats des études TRITON (prasugrel) et PLATO (ticagrelor), la quantité d'effet sur le critère composite de jugement principal serait similaire avec des fréquences d'événements dans le bras clopidogrel quasi comparables. Par contre, il y a eu moins de décès (totaux ou cardiovasculaires) mais plus d'infarctus non fatals (définition enzymatique...) dans l'étude TRITON à rattacher éventuellement à un profil de patients moins à risque ou des patients plus sélectionnés : les patients ont eu des caractéristiques similaires mais ils avaient une PCI planifiée avec 25% de SCA ST+.

Pour comparer les risques hémorragiques, il est nécessaire d'utiliser une définition commune. Pour les saignements non reliés à un pontage coronarien, les fréquences et estimations de quantité d'effet semblent du même ordre de grandeur. Pour les saignements reliés à un pontage coronaire, la fréquence sous clopidogrel a été moindre dans l'étude TRITON (avec une dose de charge de 300 mg de clopidogrel), le clopidogrel étant associé à un excès de risque. Ce qui n'est pas le cas avec le ticagrelor.

L'item saignement TIMI majeur ou mineur s'il est comparable entre chacun des 2 groupes des essais, est en revanche bien différent entre TRITON et PLATO.

Au total, on ne peut tirer de conclusion de la comparaison (historique) des résultats de ces deux études.

3.3 Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables du ticagrelor repose essentiellement sur les données de l'étude comparative versus clopidogrel de phase III (PLATO) durant laquelle les patients ont été traités pendant une durée médiane de 277 jours (près de 9 mois). La durée d'exposition au traitement et la durée de suivi ont été comparables entre les deux bras. L'analyse de tolérance a été faite sur la base des données de 9 235 patients ayant reçu au moins une dose de ticagrelor et de 9 186 patients ayant reçu au moins une dose de clopidogrel au cours de l'étude.

Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables à 12 mois a été plus élevé sous ticagrelor que sous clopidogrel (7,4% versus 5,4%, $p < 0,0001$).

3.3.1 Risque hémorragique (RCP, données de l'étude PLATO)

Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements « majeurs fatals/engageant le pronostic vital », « Total Majeurs » selon le critère de l'étude PLATO, TIMI Majeurs et TIMI mineurs n'a pas différé entre ticagrelor et clopidogrel. Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs suivant la définition de l'étude PLATO sous ticagrelor que sous clopidogrel.

Aucun sous-groupe de patients à risque de saignement n'a été identifié : aucun des facteurs étudiés (âge, sexe, poids, origine ethnique, origine géographique, maladies associées, traitements associés, antécédents médicaux incluant les accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires) ne semble prédictif du risque hémorragique (saignements globaux ou majeurs non liés à une procédure interventionnelle).

Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure

Il n'a pas été observé de différence observée entre les deux groupes en termes de saignements « Majeurs fatals/engageant le pronostic vital » chez les malades non pontés mais les saignements « total majeurs » selon le critère de l'étude PLATO, TIMI majeurs et TIMI mineurs ont été plus fréquents avec ticagrelor. Lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements sont survenus sous ticagrelor que sous clopidogrel.

Les arrêts de traitement en rapport avec des saignements non liés à une procédure ont été plus fréquents sous ticagrelor (2,9%) que sous clopidogrel (1,2% ; $p < 0,001$).

Saignements intracrâniens

Il y a plus de saignements intracrâniens non reliés à une procédure dans le groupe ticagrelor (27 saignements chez 26 patients, 0,3%) que dans le groupe clopidogrel (14 saignements, 0,2%), dont 11 fatals sous ticagrelor contre 1 sous clopidogrel.

Saignements fatals et liés à un pontage aorto-coronaire

Peu nombreux, les saignements fatals ont été d'incidences similaires entre les deux groupes : 20 (0,2%) sous ticagrelor et 23 (0,3%) sous clopidogrel.

Douze pour cent des patients (1 584 patients) ont eu un pontage aorto-coronaire (PAC) : il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes pour les saignements majeurs fatals ou engageant le pronostic vital selon le critère de l'étude PLATO (effet observé chez 42% de ces patients) ; les saignements fatals ont été observés chez 6 patients de chaque groupe.

3.3.2 Autres effets indésirables (Données de l'étude PLATO)

Dyspnée

Des dyspnées (de repos, à l'effort, paroxystique nocturne et nocturne) et une sensation d'essoufflement ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe recevant ticagrelor (13,8%) que dans celui recevant clopidogrel (7,8%, $p < 0,001$). Un risque accru de dyspnée avait déjà été mis en évidence dans une étude de phase 2 (DISPERSE 2). Elles ont été jugées comme reliées au traitement par les investigateurs chez 2,2% des patients sous ticagrelor et chez 0,6% de ceux sous clopidogrel. Elles s'expliqueraient par l'effet « adenosine like ».

Les dyspnées sont surtout survenues en début du traitement, leur intensité a été jugée le plus souvent légère à modérée et environ 30% ont disparu en moins de 7 jours. Elles n'ont pas été associées à une altération de la fonction respiratoire ou à une décompensation cardiaque.

Une augmentation du risque de survenue de dyspnée non grave (3,29% sous ticagrelor versus 0,53% sous clopidogrel) et de dyspnée grave (0,38% sous ticagrelor versus 0,00% sous clopidogrel) a été observé dans le sous-groupe des patients ayant un asthme/une BPCO et ce risque a été plus élevé que dans la population totale de PLATO.

Le nombre de patients ayant arrêté l'antiagrégant plaquettaire en raison de l'apparition d'une dyspnée a été plus élevé dans le groupe BRILIQUE (0,9% vs 0,1%).

Il est donc recommandé d'utiliser le ticagrelor avec précaution en cas d'antécédents d'asthme et/ou de BPCO ou en cas d'insuffisance cardiaque chronique par mesure de précaution.

Bradycardie

Des pauses ventriculaires, essentiellement asymptomatiques, ont été observées dans une étude clinique de phase 2.

Durant la sous-étude Holter, plus de patients du groupe ticagrelor que du groupe clopidogrel a eu des pauses ventriculaires ≥ 3 secondes pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu. L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires détectées avec le ticagrelor a été plus importante chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) que dans la population générale de l'étude durant la phase aiguë du SCA. Il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniques associés à ce trouble. Aucun effet indésirable cliniquement significatif (dont syncope, pose de pacemaker) n'a été observé.

Les patients à risque de bradycardie comme ceux ayant un syndrome de dysfonctionnement sinusal sans stimulateur cardiaque, un bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré ou une syncope liée à une bradycardie) ont été exclus de l'étude pivot PLATO. Le RCP indique que chez ces patients, l'utilisation du ticagrelor (BRILIQUE) doit être prudente. Il est également recommandé d'administrer le ticagrelor avec précaution en cas d'association avec des médicaments à effet bradycardisant.

Anomalies biologiques :

Des augmentations rapportées de la créatininémie

Dans l'étude PLATO, des augmentations de la créatininémie de plus de 30% ont été rapportées chez 25,5% des patients sous ticagrelor comparé à 21,3% des patients sous clopidogrel. La créatininémie a augmenté de plus de 50% chez 8,3% des patients sous ticagrelor et de 6,7% chez ceux sous clopidogrel. Ces augmentations ont été plus fréquentes chez les patients de plus de 75 ans (13,6% sous ticagrelor et 8,8% sous clopidogrel), en cas d'insuffisance rénale sévère à l'inclusion (17,8% sous ticagrelor et 12,5% sous clopidogrel) et en cas de co-prescription avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (ARA II : 11,2% sous ticagrelor et 7,1% sous clopidogrel).

Les groupes de traitements ne différaient ni au niveau des événements indésirables graves en lien avec la fonction rénale, ni au niveau des événements indésirables entraînant l'arrêt du médicament de l'étude dans ces sous-groupes. La totalité des événements indésirables rénaux rapportés a été de 4,9% sous ticagrelor et de 3,8% sous clopidogrel ; cependant, un pourcentage similaire d'événements indésirables considérés par les investigateurs comme reliés au traitement : 54 (0,6%) avec ticagrelor et 43 (0,5%) avec clopidogrel a été observé.

Une attention particulière est préconisée chez les patients âgés (> 75 ans), chez ceux ayant une insuffisance rénale modérée/sévère et chez ceux recevant un ARA II.

Hyperuricémie

Dans l'étude PLATO, l'uricémie a dépassé la limite supérieure de la normale chez 22% des patients recevant ticagrelor et chez 13% de ceux recevant clopidogrel. L'uricémie moyenne a augmenté d'environ 15% sous ticagrelor et d'environ 7,5% sous clopidogrel et après l'arrêt du traitement, une diminution d'environ 7% a été observée sous ticagrelor mais pas sous clopidogrel. Parmi les événements indésirables de type hyperuricémie rapportés (0,5% dans le groupe ticagrelor et 0,2% dans le groupe clopidogrel), 0,05% sous ticagrelor et 0,02% avec clopidogrel ont été jugés liés au traitement par les investigateurs. Pour l'arthrite gouteuse, les événements indésirables ont été de 0,2% sous ticagrelor et de 0,1% sous clopidogrel, aucun de ces événements n'étant considéré comme relié au traitement par les investigateurs.

Par mesure de précaution, le ticagrelor est déconseillé en cas de néphropathie uricémique et il doit être utilisé avec prudence en cas d'antécédent d'hyperuricémie ou de goutte.

3.4 Discussion

L'interprétation des résultats de l'étude PLATO soulève plusieurs remarques :

- Quinze pour cent des patients n'ont pas eu de visite finale à 12 mois et 10% des patients sont sortis de l'étude.
- Une forte proportion (46%) de patients alloués au groupe TICAGRELOR ont reçu aussi du CLOPIDOGREL avec même dose de charge.
- Seuls 20% des patients alloués au groupe CLOPIDOGREL ont reçu une dose de charge de 600 mg.
- Les taux de mortalité et le ratio mortalité vasculaire/infarctus ont soulevé des discussions.
- Pour apprécier l'apport du ticagrelor en comparaison au clopidogrel, il est légitime de chercher à évaluer le bénéfice clinique en tenant compte du risque hémorragique. Dans ce cas, le bénéfice clinique du ticagrelor en comparaison au clopidogrel serait moindre.

Tableau 5 : Bénéfice clinique net du ticagrelor dans l'étude PLATO

	Traitement					
	ticagrelor 90 mg 2 f/j N = 9 333		clopidogrel 75 mg/j N = 9 291			
	Patients avec des saignements	*KM%	Patients avec des saignements	*KM%	Hazard ratio (IC 95%)	p
Sont exclus les saignements liés au PAC** n'ayant pas engagé le pronostic vital						
IDM/ AVC / Décès CV /Saignements Majeurs	1 462	15,7%	1575	(17,0%)	0,92 (0,86, 0,99)	0,0257
IDM/ AVC / Décès toutes causes confondues /Saignements Majeurs	1 486	16,6%	1605	(18,2%)	0,92 (0,86, 0,99)	0,0201
Sont inclus tous les saignements liés au PAC (y compris ceux n'ayant pas engagé le pronostic vital)						
IDM/ AVC / Décès CV /Saignements Majeurs	1 782	19,9%	1 891	(21,3%)	0,94 (0,88, 1,00)	0,0449
IDM/ AVC / Décès toutes causes confondues /Saignements Majeurs	1 758	19,6%	1 864	(21,0%)	0,94 (0,88, 1,00)	0,0493

Réf. : Dossier de transparence * : KM : Kaplan-Meier **PAC : pontage aorto-coronarien

3.5 Conclusion

Le ticagrelor (BRILIQUE) dans le traitement des syndromes coronaires aigus (SCA) a été évalué dans une étude (étude PLATO) de supériorité, randomisée versus clopidogrel, en double aveugle. Les 18 624 patients ont été hospitalisés pour un angor instable (17% des cas), un SCA de type ST- à risque modéré à sévère (43% des cas) ou de type ST+ (38% des cas). Les patients ont été pris en charge par le traitement médical habituel (angor instable) associé en cas de SCA ST- ou ST+ à une revascularisation par angioplastie coronaire (64% des cas) ou par pontage aorto-coronarien (10% des cas). Une endoprothèse a été posée dans 61% des cas (le stent étant deux fois plus souvent en métal nu que pharmacoactif).

Dans le groupe ticagrelor après 12 mois de traitement l'incidence du critère de jugement principal composite (décès de cause cardiovasculaire, IDM, AVC non mortel) est réduite par rapport au groupe clopidogrel (9,8% versus 11,7%) avec une réduction absolue en faveur du ticagrelor de 1,9% ($p < 0,001$, RR = 0,84 ; IC 95% [0,77 ; 0,92]).

La réduction de l'incidence de chacun des événements du critère de jugement principal a été en faveur du ticagrelor sauf pour les accidents vasculaires cérébraux. La réduction de la mortalité toutes causes dans la population globale de l'étude n'est pas formellement démontrée compte tenu de l'approche utilisée pour prendre en compte la multiplicité des comparaisons. Chez les patients ayant bénéficié de la pose d'une endoprothèse, les thromboses de stent ont été moins fréquentes sous ticagrelor que sous clopidogrel.

Ces résultats ont été observés, en plus des traitements habituels et en association à l'aspirine, pour une durée de traitement comprise entre 6 et 12 mois, la moitié des patients ayant reçu au moins 9 mois ce traitement. Cette durée de suivi est limitée.

Bien que l'étude ait inclus des patients hétérogènes, ayant un risque d'événements différents et donc requéraient une prise en charge différente (en termes de procédure et de coprescriptions médicamenteuses notamment), la plupart des multiples analyses en sous-groupes sont concordantes et confortent le résultat en faveur du ticagrelor.

En revanche chez les patients inclus en Amérique du Nord (10% de l'effectif), le critère principal a été en faveur du clopidogrel ce qui pourrait être liés aux plus fortes doses d'aspirine utilisées

en Amérique du Nord. Il ne peut cependant pas être exclu qu'ils puissent être dus au hasard ou à un autre facteur non identifié.

Le RCP européen préconise de pas utiliser le ticagrelor avec de fortes doses d'aspirine (> 300 mg/j) et en France, au long cours, la dose quotidienne d'aspirine recommandée dans les SCA est de 75 à 150 mg/j.

Le bénéfice observé, est de taille modeste, mais cliniquement pertinent. Sa transposabilité à la pratique française n'est pas établie.

Les hémorragies mortelles (rares) ou graves ont été similaires entre les deux groupes selon les définitions TIMI et PLATO du risque hémorragique.

Les événements suivants ont été plus fréquents avec ticagrelor qu'avec clopidogrel

- arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables (7,4% vs 5,4% ;, $p < 0,0001$)
- arrêts de traitement liés aux saignements non liés à une procédure (2,9% vs 1,2%).
- saignements majeurs et mineurs
- saignements intracrâniens non reliés à une procédure (0,3% vs 0,2%) dont 11 fatals sous ticagrelor contre 1 sous clopidogrel.
- hémorragies graves non liées à un pontage aorto-coronarien (4,5% vs 3,8%).
- dyspnées (13,8% vs 7,8%, $p < 0,001$).

Un effet bradycardisant du ticagrelor est possible.

L'uricémie doit être surveillée, des hyperuricémies ayant été observées sous ticagrelor.

Chez les sujets les plus âgés, le risque hémorragique et de dyspnée doit être pris en compte.

Une étude, PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin*), est en cours. Elle a pour objectif de comparer à long terme l'efficacité du TICAGRELOR versus placebo, associé à l'aspirine, dans la prévention de la survenue des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire, événements coronariens majeurs, AVC non fatal chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde associé à un haut risque de maladie thromboembolique.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Les syndromes coronaires aigus (de type ST+ comme de type ST-) sont des situations cliniques graves qui engagent le pronostic vital.

En comparaison au clopidogrel, le ticagrelor apporte un bénéfice clinique supplémentaire mais modeste en termes de décès de cause cardiovasculaire et de récurrence d'infarctus du myocarde. Une réduction de la morbidité est donc attendue mais au prix d'un surcroît possible d'effets indésirables : risque hémorragique, dyspnées et troubles du rythme cardiaque nécessitant une surveillance. Son rapport efficacité/effets indésirables est considéré comme important.

L'intérêt du ticagrelor par rapport au prasugrel n'a pas été étudié.

Intérêt en santé publique

Le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui des syndromes coronaires aigus est considéré comme important. La réduction de la mortalité associée aux cardiopathies ischémiques est un des objectifs de la loi de santé publique de 2004 dont la reconduction a été proposée par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en 2010. L'amélioration de la prévention secondaire des syndromes coronaires aigus constitue donc un besoin de santé publique.

Les données disponibles, issues d'un essai contrôlé randomisé versus clopidogrel (essai PLATO) montrent une supériorité du ticagrelor en termes d'efficacité, une absence de différence en termes de saignements fatals ou engageant les pronostics vitaux, mais un risque plus fréquent de saignements non majeurs, ainsi que la survenue de dyspnées et de troubles du rythme.

Au total, au vu de ces données et du nombre important de patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu en France, il est attendu un impact populationnel modéré du ticagrelor (BRILIQUE) sur la morbidité.

La transposabilité des résultats de l'essai à la pratique clinique française n'est pas assurée compte tenu :

- de la faible proportion de patients français inclus dans l'essai PLATO (421 / 18 624) et des différences de profil entre les patients de l'essai et les patients français au vu des données du registre FAST-MI, notamment en termes d'âge et de niveau de risque ;
- des incertitudes sur les conséquences cliniques en vie réelle des effets indésirables de sévérité modérée, dont les saignements ;
- des particularités de prise en charge des patients français (dose de charge du clopidogrel, fréquence des angioplasties...).

Au vu de l'absence de donnée renseignant l'impact des effets indésirables sur la prise en charge des patients, il n'est pas attendu d'impact du ticagrelor (BRILIQUE) sur le système de soins.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour la spécialité BRILIQUE.

BRILIQUE (ticagrelor) en association à l'aspirine est un traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus.

Il existe des alternatives médicamenteuses principalement le clopidogrel (PLAVIX et génériques) et le prasugrel (EFIENT), en association à l'aspirine.

En conclusion, le service médical rendu par BRILIQUE (ticagrelor) est important

4.2 Amélioration du service médical rendu

En association à l'aspirine, BRILIQUE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) par rapport au clopidogrel dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus en termes d'efficacité.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

A la phase aiguë d'un SCA ST-, l'objectif de la prise en charge est d'éviter le décès et la survenue d'un infarctus du myocarde transmural. Trois situations cliniques peuvent être distinguées :

- Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : le recours en urgence à une stratégie invasive immédiate (dans les 120 minutes) est alors justifié.
- Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement bien qu'existe un risque aigu de complications : dans ce cas la stratégie invasive (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) peut-être différée jusqu'à dans les 72 heures après ce diagnostic.
- L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.

Le traitement médicamenteux associe notamment un anticoagulant (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire), l'aspirine (AAS) et un bêta-bloquant. Il est utile d'associer le clopidogrel (PLAVIX) avec l'aspirine dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure (invasive ou conservatrice) et le niveau de risque estimé. Le prasugrel (EFIENT), alternative au clopidogrel (PLAVIX et génériques) pourrait être plus actif que le clopidogrel mais au prix d'un sur-risque hémorragique.

A la phase aiguë d'un SCA ST+, selon une conférence de consensus française de 2007, la désobstruction coronaire précoce contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre les deux techniques disponibles (angioplastie ou fibrinolyse) se fait au regard de la situation clinique, surtout en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie. La fibrinolyse est recommandée si le délai nécessaire entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle est estimé supérieur à 45 minutes. Après fibrinolyse, le patient doit être dirigé vers un centre disposant d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle. La stratégie de reperfusion dépend de l'heure de début des symptômes, la fibrinolyse étant envisageable lorsque la crise a commencé moins de 3 heures avant l'arrivée des secours.

Le traitement médicamenteux associe notamment un anticoagulant (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire), l'aspirine, un anti-GPIIb/IIIa discuté en cas d'angioplastie. Le clopidogrel (PLAVIX dose de charge 300 mg avant 75 ans et 75 mg après 75 ans) est prescrit en association à l'aspirine ou seul si l'aspirine est contre-indiquée. Le prasugrel (EFIENT), alternative au clopidogrel (PLAVIX et génériques) pourrait être plus actif que le clopidogrel mais au prix d'un sur-risque hémorragique.

Une variabilité de l'inhibition de la fonction plaquettaire avec le clopidogrel est décrite. Mais les patients « mauvais répondeurs » ne sont pas repérables dans la pratique quotidienne.

Place du ticagrelor dans la prise en charge des SCA

La Commission estime que la place du ticagrelor dans la prise en charge des SCA reste à établir :

- Par rapport au clopidogrel : sur la base des résultats de l'étude PLATO, le ticagrelor représente une alternative⁴ au clopidogrel, quel que soit le type de SCA et ses modalités de prise en charge.

4 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. European Heart Journal Advance Access published August 26, 2011.

- Par rapport au prasugrel (EFIENT) : en l'absence de comparaison directe, il est difficile de comparer la place du ticagrélor à celle du prasugrel. La comparaison indirecte des données des études ayant comparé prasugrel au clopidogrel et ticagrélor au clopidogrel n'est pas possible (populations différentes en termes de prise en charge ayant conduit à une indication AMM différente pour les deux produits). Prasugrel n'est indiqué chez les patients ayant un SCA traités par ICP.

Une variabilité de l'inhibition de la fonction plaquettaire avec le clopidogrel est décrite. Mais les patients « mauvais répondeurs » ne sont pas repérables dans la pratique quotidienne.

Le prasugrel (EFIENT) comme le clopidogrel (PLAVIX et génériques) est un inhibiteur irréversible du récepteur P2Y12 ; il pourrait être plus actif que le clopidogrel mais au prix d'un sur-risque hémorragique.

L'évaluation du ticagrelor en pratique courante sera utile pour mieux estimer l'observance du traitement qui nécessite deux prises par jour, l'incidence et l'impact des saignements au cours d'un traitement de 12 mois, des dyspnées et des effets bradycardisants.

4.4 Population cible

La population cible est définie par les patients ayant un syndrome coronaire aigu.

L'incidence des syndromes coronaires aigus en France est difficilement évaluable.

D'après les données du PMSI-MCO, il y a eu 161 063 patients hospitalisés au moins une fois avec un diagnostic principal d'angine de poitrine (code CIM-10 I20.x) ou d'infarctus du myocarde (I21.x) en 2010⁵.

D'après les données issues des registres français de cardiopathies ischémiques en 2006 et projetés sur la population française de 2011, l'incidence des syndromes coronaires aigus en France serait de l'ordre de 117 509 à 136 064 cas par an⁶.

Sur ces bases, la population cible de BRILIQUE est estimée entre 117 000 et 161 000 patients par an.

4.5 Recommandation de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Demande d'étude

La Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires sur la spécialité BRILIQUE, recueillies en conditions réelles d'utilisation afin de comparer, après un an minimum de suivi, les fréquences des événements graves (décès, décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, saignements) chez les patients traités par BRILIQUE versus les autres traitements antiagrégants plaquettaires.

Elle souhaite également des informations concernant :

- les caractéristiques des patients traités (caractéristiques démographiques, histoire de la maladie, antécédents, facteurs de risque cardio-vasculaires, ...) ;
- les conditions d'utilisation (indication, durée de traitement, posologie, traitements concomitants,...) ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- la fréquence de survenue des saignements de sévérité modérée et des effets indésirables inattendus révélés par l'essai PLATO ;
- les variables pouvant constituer des facteurs prédictifs de survenue des événements cardiovasculaires et hémorragiques ;

5 Nombre de patients ayant eu au moins un séjour en soin de courte durée MCO comportant en diagnostic principal un code CIM-10 I20.X (angine de poitrine) ou I21.X (infarctus du myocarde)

6 Calcul effectué par J. Dallongeville d'après les registres MONICA des cardiopathies ischémiques 2006 (Ducimetière et al. BEH 2011 sous presse)

- l'utilisation des soins et des services de santé pendant l'année suivant l'hospitalisation.
- La période de suivi, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission de la Transparence. Les données devront être disponibles au moment de la réinscription de BRILIQUE.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

Justificatif de la demande de données POST-INSCRIPTION

Pour la spécialité BRILIQUE, nouvel antiagrégant plaquettaire indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu, une demande de données complémentaires a été formulée par la Commission de la transparence au cours de la séance du 05 octobre 2011.

En effet, compte tenu des interrogations sur la transposabilité des résultats de l'essai PLATO à la population de patients traités en France, la Commission souhaiterait vérifier l'impact attendu en termes de morbidité et de mortalité en conditions réelles d'utilisation. Des données complémentaires sont donc attendues sur :

- l'effet préventif en situation réelle d'utilisation de la spécialité BRILIQUE sur la survenue d'événements athérombotiques graves ;
- la fréquence de survenue de saignements graves;
- la fréquence de survenue d'événements indésirables de sévérité modérée pour lesquels l'essai PLATO a montré une fréquence plus élevée qu'avec le clopidogrel (saignements mineurs, dyspnée, troubles du rythme, ...) et leur impact sur la morbidité et sur le système de santé.

De telles données permettraient d'évaluer l'impact rendu de santé publique de la spécialité BRILIQUE.

4.5.1. Taux de remboursement : 65%

4.5.2. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.