

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mars 2016

*Date d'examen par la Commission : 2 mars 2016***cangrélor****KENGREXAL 50 mg, poudre pour solution à diluer pour injection / perfusion**

B/10 flacons en verre (CIP : 34009 550 119 2 7)

Laboratoire THE MEDECINES COMPAGNY FRANCE SAS

Code ATC	B01AC25 (Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernée	« KENGREXAL, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y ₁₂ avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable. »

SMR	Faible uniquement chez les patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence et pour qui l'administration orale d'un inhibiteur des récepteurs P2Y ₁₂ n'est pas faisable (patients qui ne peuvent avaler de comprimés ou dont l'absorption digestive est fortement altérée).
ASMR	KENGREXAL, antagonistes du récepteur P2Y ₁₂ administré par voie intraveineuse, en association à l'aspirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association clopidogrel per os et aspirine dans la prise en charge des patients devant bénéficier d'une angioplastie et ne pouvant pas recevoir un antagoniste du récepteur P2Y ₁₂ par voie orale.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission estime que la place de KENGREXAL doit être strictement limitée aux patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence : - pour qui l'administration orale d'un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ n'est pas faisable, à savoir les patients qui ne peuvent avaler (patients intubés ou sous sédation, dans un contexte tel que l'arrêt cardiaque ou le choc cardiogénique) et ceux dont l'absorption digestive est fortement altérée ; - <u>et</u> qui n'ont pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23 mars 2015. L'AMM est associée à la mise en place d'un PGR.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes et services Anesthésie-Réanimation et Cardiologie Médicament réservé à l'usage en situation d'urgence selon l'article R5121-96 du code de la santé publique	
Classification ATC	2015 B B01 B01A B01AC B01AC25	Sang et organes hématopoïétiques Antithrombotiques Antithrombotiques Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue cangrélor

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité KENGREXAL 50 mg à base de cangrélor, un antiagrégant plaquettaire antagoniste réversible du récepteur P2Y₁₂, indiqué chez des patients adultes atteints d'une coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP).

KENGREXAL s'administre, en association à l'aspirine, par voie IV à la différence des trois antagonistes du récepteur P2Y₁₂ déjà disponibles (clopidogrel, prasugrel et ticagrélor) qui se présentent sous forme orale. Son délai d'action est rapide et sa demi-vie courte (environ 3 à 6 minutes).

La demande d'AMM déposée auprès de l'EMA portait initialement sur une population plus large, qui comprenait les patients pouvant bénéficier d'un traitement par voie orale ainsi que ceux traités par un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂.

Les deux premières études ayant comparé le cangrélor au clopidogrel, CHAMPION-PCI et CHAMPION-PLATFORM, ont été arrêtées prématurément, le Comité de surveillance ayant considéré que l'objectif principal de démontrer la supériorité du cangrélor par rapport au clopidogrel ne pouvait être atteint.

A l'issue d'analyses post-hoc, deux hypothèses ont été émises par le laboratoire :

- la première était que la définition utilisée pour l'adjudication des infarctus du myocarde (IDM) ne permettait pas de distinguer de façon spécifique les infarctus déjà en cours d'évolution avant l'ICP de ceux survenus pendant ou après,
- la seconde était que le cangrélor semblait efficace pour réduire les thromboses de stent.

Une troisième étude a donc été mise en place, CHAMPION-PHOENIX, utilisant une définition différente de l'IDM et incluant les thromboses de stent dans le critère principal de jugement.

Les nombreuses discussions à l'EMA ont finalement abouti à un avis favorable mais dans une population restreinte, à savoir chez les patients bénéficiant d'une ICP « n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable ».

A noter que le laboratoire souhaitait également obtenir une AMM en préopératoire, en relais d'un traitement par inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ quand celui-ci doit être interrompu en raison d'une intervention chirurgicale. Le laboratoire a retiré sa demande en cours d'évaluation.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« KENGREXAL, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de KENGREXAL pour les patients subissant une ICP est un bolus intraveineux de 30 microgrammes/kg, immédiatement suivi d'une perfusion intraveineuse de 4 microgrammes/kg/minute. Le bolus et la perfusion doivent être instaurés avant l'intervention et se poursuivre pendant au moins deux heures ou toute la durée de l'intervention, selon la durée la plus longue. À la discrétion du médecin, la perfusion peut continuer pendant quatre heures en tout.

Les patients doivent passer à une thérapie par inhibiteur oral du P2Y₁₂ pour un traitement chronique. **Pour la transition, une dose de charge de thérapie par inhibiteur oral du P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrélor ou prasugrel) devrait être administrée immédiatement après l'arrêt de la perfusion de cangrélor.**

Alternativement, une dose de charge de ticagrélor ou de prasugrel, mais non de clopidogrel, peut être administrée jusqu'à 30 minutes avant la fin de la perfusion.

Utilisation avec d'autres agents anticoagulants

Chez les patients subissant une ICP, un traitement standard d'appoint de l'intervention doit être instauré.

Population âgée

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés (≥ 75 ans).

Insuffisants rénaux

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

Insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du cangrélor chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

« Agents anti-P2Y₁₂ oraux (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor)

Quand le clopidogrel est administré durant la perfusion du cangrélor, le clopidogrel n'a pas l'effet inhibiteur attendu sur les plaquettes sanguines. L'administration de 600 mg de clopidogrel immédiatement après l'arrêt de la perfusion de cangrélor apporte l'effet pharmacodynamique complet attendu. Aucune interruption d'importance clinique de l'inhibition du P2Y₁₂ n'a été observée durant les études de phase III quand 600 mg de clopidogrel étaient administrés immédiatement après l'arrêt de la perfusion de cangrélor.

Une étude d'interaction pharmacodynamique a été menée avec le cangrélor et le prasugrel, et celle-ci a démontré que **le cangrélor et le prasugrel peuvent être administrés en même temps**. Les patients peuvent passer du cangrélor au prasugrel quand ce dernier est administré immédiatement après l'arrêt de la perfusion du cangrélor ou jusqu'à une heure avant, et au plus 30 minutes avant la fin de la perfusion du cangrélor afin de limiter la récupération de la réactivité des plaquettes sanguines.

Une étude d'interaction pharmacodynamique a également été réalisée avec le cangrélor et le ticagrélor. Aucune interaction affectant le cangrélor n'a été observée. **Les patients peuvent passer du cangrélor au ticagrélor sans que l'effet antiplaquettaire n'en soit affecté.** »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

06.1 Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST

L'objectif de la prise en charge des syndromes coronaires aigus sans sus décalage ST (ST-) est d'éviter le décès et la survenue d'un infarctus du myocarde transmural. Le moment optimal de la reperfusion myocardique est déterminé à l'aide de scores de risque (scores TIMI ou GRACE par exemple). 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 72 heures après ce diagnostic ;
- l'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.

Le traitement médicamenteux associe notamment la prescription d'un anticoagulant (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, fondaparinux, bivalirudine), d'antiagrégants plaquettaires associés (aspirine + clopidogrel, prasugrel ou ticagrélor) et d'un bêtabloquant. Cette association est possible dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou conservatrice) et le niveau de risque.

06.2 Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST

Selon une conférence de consensus française (2006)¹, l'occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire, à l'origine de la nécrose ischémique (syndromes coronaires aigus avec sus décalage ST (ST+) d'une région myocardique nécessite la désobstruction coronaire précoce qui 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 et 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.

¹ Recommandations professionnelles. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus 23 novembre 2006 Paris (faculté de médecine Paris V). Avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la HAS.

Le traitement médicamenteux associe notamment un anticoagulant (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, fondaparinux, bivalirudine), l'aspirine et un anti-GPIIb/IIIa discuté en cas d'angioplastie. Le clopidogrel, le ticagrélor ou le prasugrel sont prescrits soit en association à l'aspirine, soit seuls, si l'aspirine est contre-indiquée.

06.3 Angor stable²

L'angor stable est la manifestation clinique de l'ischémie myocardique dû à un déséquilibre entre les apports et les besoins du myocarde en oxygène, souvent à l'effort. Ce déséquilibre est le plus souvent dû à une atteinte athéromateuse oblitérante des artères coronaires. Il survient principalement après 50 ans et plus fréquemment chez l'homme, favorisé par les facteurs de risque associés : diabète, dyslipidémie, tabagisme, hypertension artérielle, obésité, hérédité.

Le diagnostic doit être précoce afin d'organiser la prise en charge de la coronaropathie athéromateuse, et prévenir des complications éventuelles, à savoir : syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST (ST+), infarctus du myocarde, troubles du rythme, ischémie chronique entraînant une insuffisance cardiaque ou mort subite.

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, outre les mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine...) qui sont indiquées chez le patient coronarien, le traitement symptomatique de l'angor stable a pour objectif d'améliorer les symptômes, et de prévenir les récives de crises angineuses. Chez les patients qui résistent au traitement médical, une revascularisation par angioplastie et/ou au pontage aorto-coronarien devra être envisagée.

La décision de revascularisation coronarienne devrait être fondée sur la présence d'une sténose coronaire significative, sur le niveau d'ischémie myocardique en rapport et sur le bénéfice attendu en termes de pronostic ou d'amélioration des symptômes.

Quelle que soit la maladie coronaire, en cas d'angioplastie une anti-agrégation plaquettaire par un antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ est généralement requise. Les molécules actuellement disponibles se présentent uniquement sous forme de comprimés : clopidogrel (PLAVIX), prasugrel (EFIENT) et ticagrélor (BRILIQUE). D'après les RCP de ces différentes spécialités, seuls les comprimés de ticagrélor peuvent être écrasés pour être administrés par sonde naso-gastrique.

Il existe donc un besoin thérapeutique chez les patients requérant une angioplastie qui ne peuvent recevoir un médicament par voie orale, plus particulièrement dans les contextes d'urgence.

² ESC Guidelines 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de KENGREXAL sont les autres antiagrégants plaquettaires, indiqués en association à l'aspirine, dans le cadre d'une angioplastie.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
PLAVIX 75 et 300 mg, cp (clopidogrel) Sanofi-Aventis	Prévention des événements athérothrombotiques : - Chez les patients adultes 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 adultes 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.	Inscription 18/12/2002 (SCA ST-)	Important	ASMR II en termes d'efficacité, versus la prise en charge standard comprenant l'AAS	Oui
		Inscription 06/06/2007 (SCA ST+)	Important	ASMR III dans la prise en charge des patients suivants : infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.	
		RI 20/02/2008	Important		
BRILIQUE 90 mg, cp (ticagrelor) AstraZeneca	BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/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 aortocoronaire (PAC).	Inscription 19/10/2011	Important	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.	Oui
		RI 07/12/2011	Important		

EFIENT 10 mg, cp (prasugrel) Lilly	EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes 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.	Inscription 22/07/2009 RI 15/04/2015	Important Important	L'association EFIENT 10 mg + aspirine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association clopidogrel + aspirine pour le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu devant être traités par intervention coronaire percutanée.	Oui
---	--	---	----------------------------	---	-----

Tous ces médicaments sont des thiénoypyridines, antagonistes des récepteurs P2Y12 à l'ADP. Le ticagrélol est un antagoniste réversible.

La ticlopidine (TICLID 250 mg, comprimé) est indiqué pour la « prévention de la thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent) ». Dans la mesure où sa place dans la stratégie thérapeutique est actuellement très limitée en raison de son profil de tolérance et de l'existence d'alternative, elle ne représente pas un comparateur pertinent.

07.2 Autres technologies de santé

Néant.

► Conclusion

Le clopidogrel (PLAVIX), le ticagrélol (BRILIQUE) et le prasugrel (EFIENT), antagonistes des récepteurs P2Y12, sont les comparateurs cliniquement pertinents de KENGREXAL.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

KENGREXAL a obtenu une AMM aux Etats-Unis en avril 2015, après un refus en 2014. L'indication validée³ est restreinte aux patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant l'ICP et chez qui il n'est pas envisagé d'utiliser un anti-Gp IIb/IIIa.

Concernant la prise en charge, KENGREXAL est disponible dans plusieurs pays européens qui ne nécessitent pas de demande de remboursement, celui-ci étant inclus dans la prise en charge globale du patient. Ces pays sont : l'Allemagne, l'Autriche, le Royaume Uni, la Finlande, la Suède et les Pays Bas.

Il n'existe pas actuellement d'autre procédure d'évaluation pour remboursement en cours.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire présenté les données suivantes :

- Trois études de phase III comparatives versus clopidogrel (CHMPION-PCI, CHAMPION-PHOENIX et CHAMPION-PCI) ayant pour objectif de démontrer la supériorité du cangrélol sur la réduction des complications ischémiques quand il est administré dans le cadre d'une intervention coronarienne percutanée (ICP).
- L'analyse des données groupées d'efficacité et de tolérance des trois études de phases III.

Aucune de ces études n'a inclus de patients chez qui la voie orale n'était pas souhaitable ou faisable, population validée dans l'AMM.

A noter que les études CHAMPION-PCI et CHAMPION-PLATFORM ont été arrêtées prématurément pour futilité (l'objectif de supériorité ne pouvait être atteint au vue des analyses intermédiaires).

09.1 Etude CHAMPION-PHOENIX^{4,5}

9.1.1 Méthode

Objectif de l'étude

Démontrer la supériorité du cangrélol (KENGREXAL) par rapport au clopidogrel, tous deux en association à l'aspirine (AAS) chez des patients avec un SCA ST+, un SCA ST- ou un angor stable requérant une ICP.

Schéma de l'étude

Etude de supériorité, comparative versus clopidogrel, randomisée, double-aveugle, double-placebo, en groupes parallèles. L'inclusion s'est déroulée de septembre 2010 à novembre 2012 dans 153 centres, aucun patient n'a été inclus en France.

³ "in patients in whom treatment with an oral P2Y₁₂ platelet inhibitor prior to PCI is not feasible and when glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists are not anticipated to be used"

⁴ Leonardi S, Mahaffey KW, White HD, et al. Rationale and design of the Cangrelol versus standard therapy to achieve optimal Management of Platelet Inhibition PHOENIX trial. Am Heart J 2012;163:768-76.

⁵ Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelol during PCI on ischemic events. N Engl J Med 2013;368:1303-13.

La randomisation entre les deux groupes était stratifiée selon le site investigateur, le statut ischémique initial du patient (normal/anormal)⁶ et la dose de charge prévue de clopidogrel (600 ou 300 mg). Il n'y a pas eu de stratification selon le diagnostic (SCA ST+, SCA ST-, angor stable).

Le statut d'ischémie myocardique initiale était défini comme :

- « normal » : patients sans signes en faveur d'un IDM en cours de constitution, c'est à dire patients ayant un angor stable ou ayant un diagnostic initial de SCA ST- sans symptômes, ni signes ECG d'ischémie ni biomarqueurs cardiaques positifs avant la randomisation ;
- « anormal » : patients présentant des signes en faveur de l'existence d'un IDM en cours de constitution, notamment ceux ayant un diagnostic de SCA ST- avec soit des symptômes, des signes ECG d'ischémie ou des biomarqueurs cardiaques positifs, et ceux ayant un IDM ST+.

L'attribution de la dose de charge de 300 ou 600 mg de clopidogrel était laissée au choix de l'investigateur, indépendamment de la randomisation.

La randomisation n'a été effectuée que lorsque l'éligibilité du patient était confirmée et avant la réalisation de la procédure d'ICP. L'anatomie coronaire et son éligibilité pour une ICP ont été évaluées par angiographie pour confirmer l'éligibilité des patients souffrant d'angor stable et des patients ayant un SCA ST-. Les patients ayant un IDM ST+ pouvaient être randomisés au moment du diagnostic, avant la réalisation de l'angiographie.

Critères d'inclusion :

Patients âgés d'au moins 18 ans devant bénéficier d'une ICP pour :

- un angor stable : diagnostic par coronarographie dans les 90 jours avant la randomisation ;
- ou un SCA ST- : diagnostic par coronarographie dans les 72 h avant la randomisation ;
- ou un IDM ST+ : diagnostic par angiographie non requis.

Parmi les critères de non-inclusion :

- Traitement par antagoniste du récepteur P2Y₁₂ dans les 7 jours précédents la randomisation ;
- Risque hémorragique (notamment antécédents d'AVC hémorragique, AVC ischémique dans les 12 derniers mois, tumeur, pontage aorto-coronaire < 1 mois, prise de warfarine) ;
- Traitement fibrinolytique dans les 12 heures avant randomisation ;
- Administration d'éptifibatide ou de tirofiban dans les 12h ou d'abciximab dans les 7 jours précédents la randomisation ;
- HTA sévère insuffisamment contrôlée (PAS >180 mmHg ou PAD >110 mmHg) ;
- Troubles de l'hémostase (notamment INR > 1,5).

Traitements comparés :

- **Clopidogrel** : dose de charge de 300 mg ou 600 mg par voie orale, avant, pendant ou immédiatement après l'ICP, après la randomisation et selon les pratiques du centre investigateur. En cas d'IDM ST+ le traitement pouvait être administré avant la coronarographie.
- **Cangrélor** : bolus IV de 30 µg/kg immédiatement suivi d'une perfusion IV de 4 µg/kg/min. Le traitement devait être débuté après la coronarographie, juste avant l'ICP et maintenu pendant au moins 2 heures pendant toute la procédure si sa durée était >2 heures. En cas d'IDM ST+, le traitement pouvait être administré avant la coronarographie. La perfusion pouvait se poursuivre pendant une durée totale de 4 heures, à la discrétion de l'investigateur. Une dose de 600 mg de clopidogrel devait être administrée immédiatement après l'arrêt de la perfusion.

Pour assurer le double-aveugle, un placebo a été administré dans chaque groupe de traitement.

⁶ Déterminé à l'inclusion à partir d'une combinaison de valeurs des biomarqueurs, de symptômes ischémiques et de modifications ECG.

Dans les deux groupes l'aspirine devait être administrée (sauf contre-indication) à compter du jour de l'ICP puis pendant au moins 30 jours à la dose de 75-325 mg/jour (voie orale ou IV). Le traitement était ensuite poursuivi par une dose d'entretien de 75 mg/jour de clopidogrel pendant 48h. Après 48 heures, le choix de l'antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ et sa dose était laissé à l'investigateur.

Critère principal de jugement :

Incidence des événements ischémiques associant les décès toutes causes, les infarctus⁷ du myocarde, les revascularisations entraînées par l'ischémie⁸ (REI) et les thromboses de stent⁹, au cours des 48 heures après la randomisation (critère combiné).

Les événements étaient adjudiqués par un Comité indépendant.

Parmi les critères secondaires de jugement :

Une analyse séquentielle hiérarchique était prévue au protocole dans l'ordre suivant :

- thromboses de stent dans les 48 heures après la randomisation ;
- critère composite décès toutes causes/thromboses de stent 48 heures après la randomisation ;
- puis chacun des autres composants du critère principal : décès toutes causes, puis REI, puis IDM, dans les 48 heures après la randomisation ;

L'analyse des autres critères secondaires, notamment les événements survenus à 30 jours, ont été réalisés à titre exploratoire, sans ajustement du risque alpha en raison des comparaisons multiples.

Méthode statistique :

Le calcul du nombre de sujets nécessaires s'est basé sur les résultats des essais CHAMPION-PCI et PLATFORM. Pour un taux d'événements du critère combiné de 5,1% avec le clopidogrel et de 3,9% avec le cangrélor (24,5% de réduction de l'OR), il a été estimé que 5450 patients étaient nécessaires dans chaque groupe pour démontrer une différence avec une puissance de détection de 85% et un risque unilatéral de 0,025.

L'analyse principale a porté sur la population mITT définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant bénéficié d'une ICP.

Des analyses complémentaires étaient également prévues sur la population PP et ITT.

Pour l'analyse du critère principal, un modèle de régression logistique ajusté sur le statut ischémique initial du patient (normal/anormal) et sur la dose de charge de clopidogrel prévue lors de la randomisation (600 ou 300 mg) a été utilisé.

Des analyses en sous-groupes ont également été réalisées (tests d'interaction) selon différents facteurs.

9.1.2 Résultats d'efficacité

Au total 11 145 patients ont été inclus et randomisés (population ITT) pour recevoir du cangrélor par voie IV suivie d'une dose de transition de 600 mg de clopidogrel (n=5581) ou une dose de charge de 300 ou 600 mg de clopidogrel par voie orale (n=5564).

Environ 40% des patients a été inclus en Europe, aucun en France.

⁷ Pour l'infarctus du myocarde intra-procédural, la définition retenue est celle dite UDMI (Universal Definition of Myocardial Infarction) de type 4a.

⁸ Toute ICP répétée du fait d'une ischémie réfractaire ou tout pontage aorto-carotidien (PAC) sur artère coronaire native ou sur greffon pré-existant. La REI ne pouvait être considérée que si l'épisode ischémique ayant entraîné la répétition de l'ICP ou un PAC était survenu après la fin de l'ICP initiale.

⁹ Dont les thromboses intra-procédurales.

La population mITT (n=10 939) a exclu 109 patients du groupe cangrélor et 94 du groupe clopidogrel qui n'avaient pas reçu le traitement ou pas bénéficié d'une ICP. Les données à 48h étaient disponibles pour plus de 99,9% des patients et celles à 30 jours pour plus de 99,7%.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques (population ITT) étaient comparables dans les deux groupes :

- âge moyen 64 ans ($\pm 11,0$), 48% âgés d'au moins 65 ans et 18,5% d'au moins 75 ans ;
- 72% d'hommes ;
- 28% avaient un diabète de type 2, 80% une hyperlipidémie, 80% des antécédents d'hypertension, 21% d'IDM et 24% avaient déjà subi une ICP¹⁰.

Dans la population mITT retenue pour l'analyse, la majorité des patients (56,1%) avait un angor stable, 25,7% un SCA ST- et 18,2% un SCA ST+. Il a été observé un déséquilibre entre les deux groupes de traitement notamment dans le sous-groupe SCA ST+.

- Angor stable : 57% dans le groupe cangrélor vs 55,2% dans le groupe clopidogrel ;
- SCA ST- : 25,4% vs 26,0% ;
- SCA ST+ : 17,6% vs 18,8%.

Modalités de prise en charge

Les délais moyens entre l'admission du patient à l'hôpital et l'ICP ont été similaires dans les deux groupes de traitement :

- groupe cangrélor : $17,2 \pm 35,2$ heures (médiane = 4,4 h ; IQR¹¹ = 2-22) :
 - o patients SCA ST+ : $6,2 \pm 20,8$ heures (médiane = 1,3 h ; IQR = 0,8-3,0) ;
 - o patients SCA ST-/angor stable: $19,6 \pm 37,2$ heures (médiane = 5,3 h ; IQR = 2,7-24,1) ;
- groupe clopidogrel : $16,2 \pm 34,8$ heures (médiane = 4,4 heures ; IQR = 2-21) :
 - o patients SCA ST+ : $5,4 \pm 22,3$ heures (médiane = 1,3 h ; IQR = 0,8-3,0) ;
 - o patients SCA ST-/angor stable: $18,7 \pm 36,7$ heures (médiane = 5,3 h ; IQR = 2,7-23,4).

Les procédures de prise en charge ont été comparables dans les deux groupes : environ 15% d'ICP multiples, pose de stent actif dans près de 56% des cas et nu dans près de 43%. Le site d'accès a été principalement fémoral (75%). Environ 0,3% des patients ont bénéficié d'un pontage (PAC).

Les traitements concomitants ont également été comparables dans les deux groupes : environ 95% ont reçu de l'aspirine, 78% une héparine non fractionnée et 23% de la bivalirudine. Environ 2,3% des patients dans le groupe cangrélor et 3,5% dans le groupe clopidogrel ont reçu un inhibiteur des récepteurs GPIIb/IIIa en cours d'ICP à titre de traitement de sauvetage.

Pendant les 48 heures suivant l'ICP, 97% des patients ont reçu 75 mg de clopidogrel, 0,5% du prasugrel ou et moins de 0,2% une dose de 150 mg de clopidogrel. A la sortie de l'hôpital, presque tous les patients ont été placés sous aspirine (99%) et sous traitement d'entretien par clopidogrel (96%). Environ 2% dans chaque groupe ont reçu du prasugrel ou du ticagrélor à la place du clopidogrel.

Modalités d'administration du clopidogrel

Dans le groupe traité par clopidogrel, environ 74%(n=4 068/5 469) des patients ont reçu une dose de charge de 600 mg et 26% une dose de 300 mg.

La dose de charge a été administrée juste avant l'ICP pour 63% des patients (n=3 442/5 469), plus souvent lorsque le patient recevait 300 mg (97%) que 600 mg (52%) et lorsque le diagnostic était un IDM ST+ ou un SCA ST- (cf. tableau ci-après).

¹⁰ Conformément aux critères d'inclusion, ces patients ne recevaient pas de traitement antiplaquettaire par inhibiteur des récepteurs PAY₁₂.

¹¹ Ecart interquartile.

Le délai moyen entre l'administration du clopidogrel et le début de l'angioplastie a été de :

- chez les patients STEMI : $5,0 \pm 25,5$ minutes (médiane = 4 ; IQR = 0,0-13,0) ;
- chez les patients angor stable/SCA ST - : $4,9 \pm 34,9$ minutes (médiane = 1 ; IQR = -16,0-5,0).

A noter que plus de 77% des patients du sous-groupe STEMI ont reçu le clopidogrel après le début de l'angiographie, bien que le protocole autorisait une administration avant l'imagerie dans ce sous-groupe. Cette proportion a été de 77,7% dans le groupe cangrélor.

Tableau 1 : CHAMPION PHOENIX – Groupe clopidogrel : moment d'administration du clopidogrel par rapport à l'ICP en fonction du diagnostic initial (population mITT).

Moment de l'administration	Total N=5 469	Type de patient		
		Angor stable	SCA ST-	IDM ST+
Avant l'ICP	63,3%	56,0%	65,1%	82,0%
Pendant et jusqu'à 1h après l'ICP	36,6%	43,9%	34,9%	18,0%
Pendant	6,8%	7,2%	6,2%	6,1%
Dans l'heure suivant l'ICP	29,9%	36,6%	28,7%	11,8%
1 heure ou plus après l'ICP	0,1%	0,1%	0%	0,1%

Critère principal de jugement (population mITT)

Le taux d'événements dans le groupe traité par cangrélor a été plus faible que dans le groupe traité par clopidogrel : 4,7% versus 5,9%, soit une différence absolue de 1,2%.

Tableau 2 : CHAMPION-PHOENIX – Critère principal de jugement combiné : événements à 48 heures

	Cangrélor (N=5472)	Clopidogrel (N=5470)
Décès toute cause / IDM / revascularisation entraînée par l'ischémie / thrombose de stent n/N (%)	257/5470 (4,7)	322/5469 (5,9)
Odds Ratio* [IC à 95%]	0,78 [0,66 ; 0,93] p = 0,005	

* cangrélor vs clopidogrel, selon un modèle de régression logistique ajusté

Les résultats dans la population ITT (4,7% versus 5,8% ; OR=0,79 ; IC 95% [0,66 ; 0,93] et Per Protocole ont été similaires.

Critères secondaires d'efficacité

Une analyse séquentielle hiérarchique de certains critères secondaires était prévue au protocole. Il a été démontré que le cangrélor était supérieur au clopidogrel pour réduire l'incidence des thromboses de stent : 0,8% versus 1,4% ; OR = 0,62 ; IC 95% [0,43 ; 0,90], soit une différence absolue de 0,6% (cf. tableau 3).

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la mortalité toute cause, ni cardiovasculaire.

Pour l'incidence des infarctus du myocarde, l'approche séquentielle ayant planifié de tester ce critère après les comparaisons des décès toute cause et des REI qui se sont révélées non significatives, il ne peut être tiré de conclusions formelles pour la comparaison cangrélor et clopidogrel bien qu'elle apparaisse statistiquement significative (3,8% versus 4,7% ; OR=0,80 IC 95% [0,67 ; 0,97] ; p=0,022). A noter que parmi les événements inclus dans le critère principal, les IDM ont été les événements les plus fréquents.

Les résultats à 30 jours (exploratoires) suggèrent un maintien du bénéfice de cangrélor par rapport au clopidogrel sur le critère composite décès toute cause/IDM/REI/thrombose de stent, bénéfice

qui semble reposer essentiellement sur une moindre incidence des thromboses de stent et des IDM. Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de mortalité à J30.

Tableau 3 : CHAMPION PHOENIX – Résultats pour les critères secondaires (population mITT)

	Cangrélol n/N (%)	Clopidogrel n/N (%)	OR** [IC à 95%]	p
Critères secondaires selon l'analyse séquentielle hiérarchique planifiée (48 heures post-randomisation)				
	N=5470	N=5469		
Thromboses de stent	46 (0,8)	74 (1,4)	0,62 [0,43 ; 0,90]	0,010
Intraprocédurales	35 (0,6)	54 (1,0)	0,65 [0,42 ; 0,99]	
Certaines	12 (0,2)	22 (0,4)	0,54 [0,27 ; 1,10]	
Composite décès toutes causes / thromboses de stent	59 (1,1)	87 (1,6)	0,67 [0,48 ; 0,94]	0,020
Décès toutes causes*	18 (0,3)	18 (0,3)	1,00 [0,52 ; 1,92]	>0,999
REI	28 (0,5)	38 (0,7)	0,74 [0,45 ; 1,20]	0,217
IDM	207 (3,8)	255 (4,7)	0,80 [0,67 ; 0,97]	0,022
Résultats d'efficacité à 30 jours (exploratoires)				
	N=5462	N=5470		
Décès toutes causes / IDM / REI / thrombose de stent	326 (6,0)	380 (7,0)	0,85 [0,73 ; 0,99]	0,035
Thrombose de stent	71 (1,3)	104 (1,9)	0,68 [0,50 ; 0,92]	0,012
Décès toutes causes	60 (1,1)	55 (1,0)	1,09 [0,76 ; 1,58]	NS
Décès CV	48 (0,9)	46 (0,8)	1,04 [0,69 ; 1,57]	NS
IDM	225 (4,1)	272 (5,0)	0,82 [0,68 ; 0,98]	0,030
REI	56 (1,0)	66 (1,2)	0,85 [0,59 ; 1,21]	NS

* Tous les décès survenus à 48h étaient d'origine cardiovasculaire

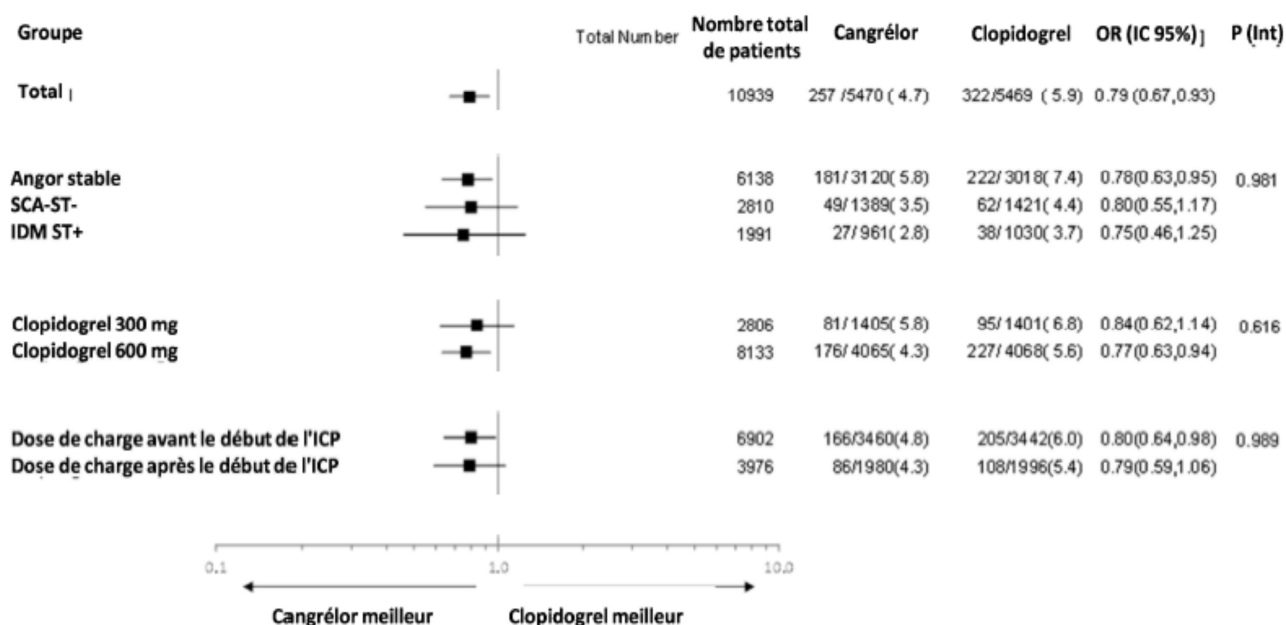
** valeur ajustée

Analyses en sous-groupes

L'homogénéité des résultats du critère principal a été évaluée en fonction de différents facteurs (tests d'interaction), notamment : âge (<75 et ≥ 75 ans), sexe, diagnostic (angor stable, SCA ST+, SCA ST-), poids (<60 et ≥ 60 kg), antécédents d'AIT/AVC, dose d'aspirine (> ou ≥ 100 mg/jour), dose de charge de clopidogrel (300 et 600 mg) et moment d'administration (avant ou après ICP). Aucun de ces tests n'a été significatif au seuil de 0,05.

Les analyses en fonction de la dose de charge de clopidogrel, du moment d'administration et du diagnostic initial du patient sont présentées ci-dessous. La multiplicité des tests, l'absence de stratification sur le diagnostic initial et de randomisation des patients pour l'attribution de la dose de 300 ou 600 mg ne permettent pas d'interpréter les résultats observés dans ces différents sous-groupes.

Figure 1 : CHAMPION PHOENIX - Analyses en sous-groupes du critère principal (décès/thromboses de stent/REI/IDM à 48 heures)



Analyses post-hoc

De nombreuses analyses post-hoc ont été présentées par le laboratoire, pour la plupart réalisées à la demande de l'EMA pendant l'évaluation de la demande d'AMM (notamment différentes analyses en sous-groupes selon que les patients aient un SCA ou un angor stable, analyses de sensibilité du critère principal composite). En raison des limites méthodologiques qui leur confèrent un caractère exploratoire, celles-ci ne seront pas présentées.

9.1.3 Résultats de tolérance

L'analyse de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Risque hémorragique

Le critère principal d'évaluation de la tolérance était l'incidence des hémorragies de type GUSTO sévères/engageant le pronostic vital à 48 heures. Le risque hémorragique a également été évalué selon les classifications TIMI et ACUTY. Les définitions selon ces classifications étaient:

Critères GUSTO :

- Sévère/engageant le pronostic vital : hémorragie intracrânienne ou avec retentissement hémodynamique,
- Modérée : hémorragie nécessitant une transfusion,
- Légère : hémorragie nécessitant une intervention mais pas de transfusion, sans retentissement hémodynamique.

Critères TIMI :

- Majeure : hémorragie intracrânienne ou hémorragie extériorisée associée à une chute de l'hémoglobine > 5 g/dl (ou diminution de l'hématocrite $> 15\%$ en cas d'hémoglobine non disponible),
- Mineure : hémorragie extériorisée incluant celle mise en évidence par imagerie associée à une chute de l'hémoglobine ≥ 3 g/dl et ≤ 5 g/dl (ou diminution de l'hématocrite $\geq 9\%$ et $\leq 15\%$ en cas d'hémoglobine non disponible).

Critères ACUTY :

- Majeure : hémorragie intracrânienne, rétropéritonéale, intra-oculaire ; hémorragie au site d'accès nécessitant une intervention radiologique ou chirurgicale ; hématome d'un diamètre ≥ 5 cm au site de ponction ; chute de l'hémoglobine > 4 g/dl sans source manifeste de

saignement ou > 3 g/dl avec source manifeste de saignement ; hémorragie nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale ; hémorragie nécessitant une transfusion de produit sanguin.

- Mineure : toute hémorragie non majeure.

A noter que dans l'étude PHOENIX, les hémorragies GUSTO légères qualifiaient des hémorragies nécessitant une intervention.

Hémorragies non liées à un pontage

L'incidence des hémorragies de type GUSTO sévère/engageant le pronostic vital a été comparable dans le groupe cangrélol et le groupe clopidogrel : 0,2% versus 0,1%, de même que l'incidence des hémorragies majeures selon la classification TIMI.

Lors de l'évaluation du cangrélol, l'EMA a considéré que la classification ACUITY était celle se rapprochant le plus de celle ISTH et donc la plus pertinente. Selon cette classification, l'incidence des hémorragies majeures était supérieure dans le groupe cangrélol (4,5% versus 2,5%), hémorragies principalement constituées d'hématomes d'au moins 5 cm.

S'agissant des hémorragies légères ou mineures, leurs incidences ont été comparables selon les classifications GUSTO et TIMI. Selon la classification ACUITY, elles ont été plus fréquentes avec le cangrélol, et principalement constituées d'hématomes inférieurs à 5 cm, d'ecchymoses et de suintements au site de ponction.

Bien que les différences entre les deux groupes ne soient pas toutes statistiquement significatives, les résultats suggèrent un risque hémorragique plus important avec le cangrélol par rapport au clopidogrel quelle que soit la classification et la sévérité des hémorragies considérées.

Tableau 4 : CHAMPION-PHOENIX – Incidences des hémorragies non liées à un PAC à 48 heures selon les différentes classifications (population tolérance)

	n (%) de patients		OR et IC 95%	p
	Cangrélol (N=5529)	Clopidogrel (N=5527)		
Classification GUSTO				
GUSTO sévère/engageant le pronostic vital	9 (0,2)	6 (0,1)	1,50 [0,53 ; 4,22]	0,439
GUSTO modérée	22 (0,4)	13 (0,2)	1,69 [0,85 ; 3,37]	0,128
GUSTO légère	150 (2,7)	88 (1,6)	1,72 [1,32 ; 2,25]	<0,001
Classification TIMI				
TIMI majeure	5 (0,1)	5 (0,1)	1,00 [0,29 ; 3,45]	>0,999
TIMI mineure	9 (0,2)	3 (0,1)	3,00 [0,81 ; 11,10]	0,083
Classification ACUITY				
ACUITY majeure	235 (4,3)	139 (2,5)	1,69 [1,37 ; 2,08]	<0,001
ACUITY majeure sans hématomes ≥5 cm	42 (0,8)	26 (0,5)	1,61 [0,99 ; 2,63]	0,052
ACUITY mineure	653 (11,8)	475 (8,6)	1,37 [1,23 ; 1,54]	<0,001

Les types d'hémorragies les plus fréquemment rapportées sont présentés dans le tableau ci-après. Les plus fréquentes ont été les hématomes, les saignements au site de ponction et les ecchymoses.

Elles ont été globalement toutes plus fréquentes dans le groupe cangrélor, en particulier les hématuries macroscopiques (0,2% versus 0,1%), les hémorragies au site d'accès nécessitant une intervention radiologique ou chirurgicale (0,2% versus 0,1%) et les hémorragies génito-urinaires (0,2% versus 0,1%). A noter que 7 cas de tamponnade cardiaque ont été rapportés dans le groupe cangrélor versus un dans le groupe clopidogrel. Une hémorragie intracrânienne est survenue chez 3 patients dans le groupe cangrélor (0,1%) et chez 1 patient dans le groupe clopidogrel (0,02%).

Tableau 5 : CHAMPION-PHOENIX - Incidences des hémorragies non liées à un PAC à 48 heures par localisation.

	n (%) de patients	
	Cangrélor (N=5529)	Clopidogrel (N=5527)
Hémorragie liée à l'ICP	737 (13,3)	502 (9,1)
Hématome	461 (8,3)	312 (5,6)
Saignement au site de ponction	236 (4,3)	158 (2,9)
Ecchymoses	200 (3,6)	118 (2,1)
Hémorragie gastro-intestinale	16 (0,3)	9 (0,2)
Epistaxis	15 (0,3)	15 (0,3)
Hématurie macroscopique	11 (0,2)	6 (0,1)
Hémorragie au site d'accès nécessitant une intervention radiologique ou chirurgicale	10 (0,2)	7 (0,1)
Hémorragie génito-urinaire	10 (0,2)	5 (0,1)
Hémorragie entraînant une instabilité hémodynamique	7 (0,1)	5 (0,1)
Hémorragie rétropéritonéale	7 (0,1)	3 (0,1)
Tamponnade cardiaque	7 (0,1)	1 (0,0)
Hématémèse	4 (0,1)	3 (0,1)
Hémorragie intracrânienne	3 (0,1)	1 (0,0)
Hémorragie pulmonaire	2 (0,0)	1 (0,0)
Hémorragie nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale	0 (0,0)	1 (0,0)

Parmi les patients ayant présenté un événement hémorragique, une transfusion sanguine a été nécessaire pour 0,5% (25/5529) dans le groupe cangrélor et 0,3% (16/5527) dans le groupe clopidogrel [OR : 1,56 ; IC 95% : 0,83 à 2,93] ; p = 0,159].

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes (non prévues au protocole) ont été réalisées selon différents facteurs dont l'âge (> ou ≤ 75 ans), le poids (> ou ≤ 60 kg), le diagnostic (SCA ST+, SCA ST- et angor stable), biomarqueurs initiaux (positifs ou négatifs), antécédents d'AVC/AIT, dose d'aspirine (> ou < à 100 mg), zone géographique (USA et reste du monde). Ces analyses ont porté sur le critère combiné hémorragies de type GUSTO sévères/engageant le pronostic vital et GUSTO modérées. Aucun test d'interaction n'a été statistiquement significative (p<0,05).

Ces différentes analyses sont en faveur d'un risque hémorragie plus important avec le cangrélor, conformément aux analyses ayant porté sur la population totale.

Tolérance générale

Il y a eu au moins un événement indésirable dans les 48 heures après la randomisation chez 20,3% des patients du groupe cangrélor et 19,3% du groupe clopidogrel. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été douleurs dorsales (2,7% cangrélor versus 2,8% clopidogrel), nausées (2,1% cangrélor versus 1,9%) et douleurs au site de ponction (2,1% cangrélor vs. 1,8% clopidogrel). Des dyspnées ont été rapportées à une fréquence plus élevée dans le groupe cangrélor (1,2%, n=65/5 529) que dans le groupe clopidogrel (0,3%, n=18/5 527) et des douleurs thoraciques plus fréquemment dans le groupe clopidogrel (1,7% versus 1,0% dans le groupe cangrélor). Un seul cas de dyspnée a été jugé d'intensité sévère dans le groupe cangrélor.

La fréquence des événements liés au traitement a été comparable dans les deux groupes (1,2% dans le groupe cangrélor versus 1,1%). Les dyspnées ont été plus fréquentes dans le groupe cangrélor : 0,2% (n=13/5 529) versus 0,02% (n=1/5 527). Les EI liés au traitement les plus fréquents ont été dyspnée, vomissements (0,2% dans chaque groupe) et nausées (0,1 versus 0,3%).

Il y a eu un EI grave considéré lié au traitement chez 6 patients (0,1%) dans chacun des groupes. Les EIG les plus fréquents ont été des réactions anaphylactiques (2 patients du groupe cangrélor, aucun du groupe clopidogrel), choc anaphylactique (1 patient du groupe cangrélor, aucun du groupe clopidogrel), et hypersensibilité (aucun patient du groupe cangrélor, 2 du groupe clopidogrel).

Un cas de dyspnée d'effort grave a été rapporté dans le groupe cangrélor.

Décès

Dans les 48 heures post-randomisation, dix-huit décès sont survenus dans le groupe cangrélor (0,3%) et 20 dans le groupe clopidogrel (0,4%). Les causes étaient principalement cardiovasculaires dans les deux groupes (n=13/18 et n=16/20).

Dans le groupe cangrélor la principale cause de décès a été un choc cardiogénique (n=4, 0,1% versus 0,04%, n=2 dans le groupe clopidogrel), l'IDM (n=3, 0,1% versus 0,04%, n=2) et la thrombose d'un dispositif (n=3, 0,1% dans les deux groupes).

Un décès lié à une insuffisance rénale aigüe a été rapporté sous cangrélor.

Les taux de décès à 30 jours ont été comparables dans les deux groupes : 1,1% (n=61/5529) dans le groupe cangrélor et 1,0% dans le groupe clopidogrel (n=57/5527). Comme à H48, les causes étaient principalement cardiovasculaires. Les décès en raison d'un choc cardiogénique ont été plus nombreux dans le groupe cangrélor que dans le groupe clopidogrel (n=9, 0,2% versus n=5, 0,1%) de même que les IDM (n=8, 0,1% versus n=1, 0,0%).

9.1.4 Bénéfice clinique net (analyses post-hoc)

A titre exploratoire, le bénéfice clinique net a été évalué à partir du critère composite incluant décès toutes causes, IDM, REI, thrombose de stent et les hémorragies de type ACUITY et GUSTO.

Les analyses prenant en considération les hémorragies GUSTO suggèrent un bénéfice net en faveur du cangrélor. Quand les hémorragies ACUITY majeures sont considérées, il n'y aurait pas de bénéfice.

Figure 2 : CHAMPION-PHOENIX – Bénéfice clinique net à 48 heures (population mITT)

	n (%) de patients		OR (IC 95%)	p
	Cangrélor (N=5470)	Clopidogrel (N=5469)		
Décès / IDM/ REI / TS / GUSTO sévères/engageant le pronostic vital	264 (4,8)	327 (6,0)	0,80 (0,67 ; 0,94)	0,008
Décès / IDM/ REI / TS / GUSTO sévères/engageant le pronostic vital et modérées	284 (5,2)	340 (6,2)	0,83 (0,70 ; 0,97)	0,021
Décès / IDM/ REI / TS / ACUITY majeures	471 (8,6)	447 (8,2)	1,06 (0,92 ; 1,21)	NS
Décès / IDM/ REI / TS / ACUITY majeures sauf hématomes ≥ 5 cm	288 (5,3)	339 (6,2)	0,84 (0,72 ; 0,99)	0,0357

9.1.5 Etudes CHAMPION-PCI¹² et CHAMPION-PLATFORM¹³

Ces études de phase III ont été réalisées avant que ne soit décidée la mise en place de l'étude CHAMPION-PHOENIX (entre 2006 à 2009). Leur objectif principal était également de démontrer la supériorité du cangrélol par rapport au clopidogrel, en association à l'aspirine, dans le cadre d'une angioplastie chez des patients avec SCA ST+, SCA ST- ou angor stable.

Les études CHAMPION-PCI et CHAMPION-PLATFORM, qui ont inclus un total d'environ 15 000 patients, ont été arrêtées prématurément en raison d'une trop faible probabilité d'atteindre l'objectif principal d'efficacité (futilité), après que 98,7% et 84% des patients aient été inclus.

Les analyses intermédiaires étaient prévues au protocole, avec mise en place d'une méthode permettant de contrôler le risque alpha et les règles d'arrêt anticipé pré-spécifiées.

Leurs protocoles étaient très similaires à celui de l'étude CHAMPION-PHOENIX. Les principales différences portaient sur :

- **Le critère principal de jugement** : les thromboses de stent n'étaient pas prises en compte dans le critère combiné. Celui-ci n'associait que les décès de toutes causes, IDM et revascularisation entraînée par l'ischémie (REI) à 48 heures.
- **Les critères d'inclusion** : l'étude CHAMPION-PCI pouvait inclure des patients traités par clopidogrel à la dose d'entretien de 75 mg/jour avant inclusion (ceux traités par une dose supérieure dans les 5 jours précédents ne pouvaient être inclus), à la différence de l'étude CHAMPION-PHOENIX et de l'étude CHAMPION-PLATFORM.
- **La dose et le moment d'administration du clopidogrel dans le bras comparateur** :
 - o Dose de charge de 600 mg pour tous les patients dans ces deux études ;
 - o Dose de charge administrée juste avant le début de l'ICP dans l'étude CHAMPION PCI et juste après l'ICP dans l'étude CHAMPION PLATFORM.
- **La définition de l'IDM** : sur la base d'analyses post-hoc des études PCI et PLATFORM, le laboratoire a émis l'hypothèse que la définition utilisée pour adjudiquer les IDM dans ces études n'était pas suffisamment spécifique pour distinguer un IDM pré-procédural en cours d'évolution d'un IDM survenu en cours d'angioplastie. La définition dite UDMI (Thygesen 2007) a été utilisée dans l'étude CHAMPION-PHOENIX, dont les critères diffèrent en particulier pour les patients avec biomarqueurs anormaux à l'inclusion :
 - o Etudes PCI et PLATFORM : un seul dosage des marqueurs cardiaques à l'inclusion. Si les biomarqueurs sont normaux à l'état initial : IDM défini par un taux de CK-MB $\geq 3 \times$ la limite supérieure à la normale (LSN) après l'ICP. Si les biomarqueurs sont élevés à l'état initial : IDM défini par une augmentation du taux de CK-MB $\geq 3 \times$ la LSN et une augmentation de 50% par rapport aux valeurs basales ou des modifications à l'ECG.
 - o Etude PHOENIX : deux déterminations à l'état initial, nécessaires chez les patients SCA ST-. Si les biomarqueurs sont normaux à l'état initial : IDM défini par une augmentation du taux de CK-MB $\geq 3 \times$ la LSN. Si les biomarqueurs sont anormaux à l'état initial : définition de l'IDM procédural selon l'évolution du taux des CK-MB et la présence de signes ischémiques, (modifications de l'ECG $\pm$ symptômes ischémiques $\pm$ observations agiographiques).

Le cangrélol était administré selon les mêmes modalités que dans l'étude CHAMPION-PHOENIX. L'administration d'un anti-GPIIb/IIIa était initialement autorisée en routine mais son usage a été restreint au traitement de sauvetage en cours d'étude.

¹² Harrington RA, Stone GW, McNulty S et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. N Engl J Med.2009;361:2318-29.

¹³ Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM et al. CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. N Engl J Med.2009;361:2330-41.

Les principaux résultats de ces études sont présentés à titre informatif dans la mesure où :

- l'étude CHAMPION-PCI permettait l'inclusion de patients traités par une dose d'entretien de clopidogrel à 75 mg/jour, population hors AMM ;
- dans l'étude CHAMPION-PLATFORM, tous les patients du groupe contrôle traité par clopidogrel per os recevaient la dose de charge juste après l'ICP, ce qui n'est pas conforme aux pratiques actuelles en France.

9.1.5.1 Etude CHAMPION-PCI

La randomisation était stratifiée selon le site, le diagnostic initial (STEMI ou non) et selon qu'il ait été prévu d'administrer un anti GP-IIb/IIIa ou non, par l'investigateur.

Au moment de l'analyse intermédiaire, 8 877 patients avaient été inclus, soit 99% des patients prévus au protocole.

Caractéristiques des patients (population ITT)

L'âge moyen à l'inclusion était de 62,2 ($\pm 11,4$) ans, avec 16% de la population âgée de 75 ans ou plus, en majorité des hommes (73%). Environ 30% des patients étaient diabétiques, 72% hypertendus et 5% avaient un antécédent d'AVC/AIT. La grande majorité des patients (93,3%) prenaient de l'aspirine dans les 5 jours avant inclusion.

Un tiers des patients inclus (34,0%) étaient traités par clopidogrel avant inclusion, à une dose ≤ 75 mg/jour dans 99,1% des cas.

Le diagnostic à l'inclusion était :

- 15% angor stable ;
- 64% SCA ST- ;
- 11 % IDM ST +.

Modalités de prise en charge

Au total 98,5% (n=4368/4433) des patients du groupe cangrélol et 97,8% (n=4348/4444) de ceux du groupe clopidogrel ont bénéficié d'une angioplastie : angioplastie au ballon pour 81% des patients, pose de stent actif pour environ 59% et pose de stent nu pour 37,5%. Vingt et un patients (0,5%) dans chaque groupe ont bénéficié d'un pontage.

Au total 22% des patients ont reçu un traitement par anti-GPIIb/IIIa, en tant que traitement de sauvetage pour environ la moitié des patients (10,6% des patients du groupe cangrélol et 12,8% du groupe clopidogrel).

Résultats d'efficacité

La population mITT sur laquelle était prévue l'analyse des critères d'évaluation représentait 98% de la population ITT dans le groupe cangrélol et 97,2% dans le groupe clopidogrel.

La supériorité du cangrélol par rapport au clopidogrel en termes de réduction de l'incidence du critère composite incluant décès toutes causes, IDM et REI 48 heures après la randomisation n'a pas été démontrée.

Tableau 6 : CHAMPION-PCI - Critère principal : taux d'événements (décès toutes causes, IDM et REI) 48 heures après la randomisation (population mITT)

Critère composite décès toute cause, IDM et REI	Cangrélol n/N (%)	Clopidogrel n/N (%)	OR	IC 95%	p
Patients AS/AI/IDM ST-	290/3889 (7,5)	276/3865 (7,1)	1,05	[0,88 ; 1,24]	0,5929
Tous patients (y compris IDM ST+)	308/4335 (7,1)	293/4312 (6,8)	1,05	[0,89 ; 1,24]	0,5709

Les résultats des principaux critères secondaires, évalués à titre exploratoire (pas de méthode d'ajustement du risque alpha), sont présentés dans le tableau 7 ci-après.
Il n'a pas été mis en évidence de différence sur la mortalité à 48 heures, J30 ou à 1 an.

Tableau 7 : CHAMPION-PCI - Critères secondaires (population mITT)

	Cangrélol n (%)	Clopidogrel n (%)	OR	IC 95%	p
Résultats à 48 heures	N = 4335	N = 4312			
Décès toutes causes/IDM	300 (6,9)	273 (6,3)	1,10	[0,93 ; 1,30]	NS
Décès toutes causes	9 (0,2)	9 (0,2)	0,99	[0,39 ; 2,51]	NS
IDM	292 (6,7)	264 (6,1)	1,11	[0,93 ; 1,32]	NS
REI	19 (0,4)	30 (0,7)	0,63	[0,35 ; 1,12]	NS
Thrombose de stent	11 (0,3)	15 (0,3)	0,73	[0,33 ; 1,59]	NS
Résultats à J30	N = 4298	N = 4271			
Décès toutes causes/IDM/REI	377 (8,8)	362 (8,5)	1,04	[0,89 ; 1,21]	NS
Décès toutes causes	42 (1,0)	41 (1,0)	1,02	[0,66 ; 1,57]	NS
Résultats à 1 an	N = 4297	N = 4262			
Décès toutes causes	137 (3,2)	143 (3,4)	0,95	[0,75 ; 1,20]	NS

Résultats de tolérance

Dans une proportion similaire de patients dans chacun des groupes il y a eu au moins un événement indésirable (EI) : 26,9% dans le groupe cangrélol versus 26,0% dans le groupe clopidogrel. Une dyspnée a été rapportée chez 1% des patients traités par cangrélol et 0,4% de ceux traités par clopidogrel.

Le taux d'arrêt de traitement lié à un événement indésirable à 48h a été similaire dans les deux groupes (0,5%).

Saignements non liés à un PAC

Concernant les taux de saignements, les résultats diffèrent selon la classification retenue. Les taux d'hémorragies GUSTO sévères/engageant le pronostic vital et TIMI majeures ont été similaires dans les deux groupes de traitement à 48h, tandis que les hémorragies ACUTY majeures ont été plus fréquentes dans le groupe cangrélol que dans le groupe clopidogrel.

S'agissant des hémorragies mineures, celles-ci ont été globalement plus fréquentes sous cangrélol que sous clopidogrel quelle que soit la définition retenue.

Deux patients du groupe cangrélol sont décédés après une hémorragie survenue dans les 48 heures après la randomisation (hémorragie rétropéritonéale et hémorragie cérébrale). Aucun décès lié à une hémorragie n'a été rapporté dans le groupe clopidogrel à 48 heures.

La fréquence du recours à une transfusion de produits sanguins a été similaire dans les deux groupes (0,9%).

Tableau 8 : CHAMPION-PCI – Incidence des hémorragies non liées à un PAC à 48 heures selon la classification (population tolérance)

Catégories d'hémorragies	n (%) de patients	
	Cangrélol (N=4374)	Clopidogrel (N=4365)
GUSTO sévères/engageant le pronostic vital	10 (0,2)	11 (0,3)
TIMI majeures	19 (0,4)	14 (0,3)
ACUITY majeures	151 (3,5)	120 (2,7)
ACUITY majeures excluant hématomes ≥ 5 cm	78 (1,8)	65 (1,5)
GUSTO modérées	36 (0,8)	30 (0,7)
GUSTO légères	853 (19,5)	736 (16,9)
TIMI mineures	36 (0,8)	26 (0,6)
ACUITY mineures	767 (17,5)	661 (15,1)

Saignements liés à un PAC

Aucune hémorragie de type GUSTO sévère ou TIMI majeure liée à un PAC n'a été rapportée à 48 heures. Des hémorragies de type ACUITY majeures sont survenues à 48 heures chez 7 (0,2%) patients du groupe cangrélol et 6 (0,1%) du groupe clopidogrel.

Tolérance générale

Dans les 48 heures post-randomisation, il y a eu au moins un EI chez près de 27% des patients du groupe cangrélol et 26% du groupe clopidogrel. Les plus fréquents ont été des douleurs dorsales, thoraciques et de la nausée. La dyspnée a été plus fréquente sous cangrélol : 1,0% versus 0,4%. La fréquence des EI graves a été comparable dans les deux groupes (2,9%).

Parmi les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur (2,8% dans le groupe cangrélol et 2,2% dans le groupe clopidogrel), les plus fréquents ont été nausées (0,4%) et vomissements (0,3%) dans les deux groupes.

Au total 9 patients sont décédés dans chacun de groupes (0,1%).

9.1.5.2 Etude CHAMPION-PLATFORM

Au moment de l'analyse intermédiaire, 5 364 patients avaient été inclus, soit 84% des patients prévus au protocole.

Caractéristiques des patients (population ITT)

L'âge moyen à l'inclusion était de 62,5 (±11,4) ans, avec 16,1% de la population âgée d'au moins 75 ans et 44,6% d'au moins 65 ans, en majorité des hommes (71%). Environ 32% des patients étaient diabétiques, 74% hypertendus et 6% avaient un antécédent d'AVC/AIT. La grande majorité des patients (93%) prenaient de l'aspirine avant inclusion.

Cette étude ne pouvait inclure de patients traités par un antagoniste du récepteur P2Y₁₂ (clopidogrel ou ticlopidine) avant inclusion.

Le diagnostic à l'inclusion était :

- 5% angor stable ;
- 95% SCA ST- ;
- les SCA ST+ ne pouvaient être inclus.

Modalités de prise en charge

Au total 99,1% (n=2 669/2 693) des patients du groupe cangrélol et 99,5% (n=2 655/2 669) de ceux du groupe clopidogrel ont bénéficié d'une angioplastie : angioplastie au ballon pour 74,3% des patients, pose de stent actif pour environ 39% et pose de stent nu pour 57%. Environ 0,2% des patients de chaque groupe ont bénéficié d'un pontage.

Au cours de la procédure, un traitement par anti-GPIIb/IIIa a été administré chez 8% des patients.

Résultats d'efficacité

La population mITT sur laquelle était prévue l'analyse des critères d'évaluation représentait 98,6% de la population ITT dans le groupe cangrélol et 99,1% dans le groupe clopidogrel.

La supériorité du cangrélol par rapport au clopidogrel en termes de réduction de l'incidence du critère composite incluant décès toutes causes, IDM et REI 48 heures après la randomisation n'a pas été démontrée.

Tableau 9 : CHAMPION-PLATFORM - Critère principal : taux d'événements (décès toutes causes, IDM et REI) 48 heures après la randomisation (population mITT)

Population	n/N (%) de patients		Comparaison		
	Cangrélol	Clopidogrel	OR	IC 95%	p
mITT	185/2654 (7,0)	210/2641 (8,0)	0,87	[0,71 ; 1,07]	0,1746
ITT	187/2691 (6,9)	213/2664 (8,0)	0,86	[0,70 ; 1,05]	0,1456

Les résultats des principaux critères secondaires, évalués à titre exploratoire (pas de méthode d'ajustement du risque alpha), sont présentés dans le tableau ci-après.

Les données suggèrent une incidence plus faible de la mortalité et des thromboses de stent dans le groupe cangrélol par rapport au groupe clopidogrel à 48 heures. Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence de différence significative, la mortalité semble toujours supérieure dans le groupe clopidogrel à J30 et à 1 an.

Tableau 10 : CHAMPION-PLATFORM - Critères secondaires (population mITT)

	Cangrélol n (%)	Clopidogrel n (%)	OR	IC 95%	p
Résultats à 48 heures	N = 2 656	N = 2 645			
Décès toutes causes/IDM	180 (6,8)	204 (7,7)	0,87	[0,71 ; 1,07]	NS
Décès toutes causes	6 (0,2)	18 (0,7)	0,33	[0,13 ; 0,83]	0,019
IDM	177 (6,7)	191 (7,2)	0,92	[0,74 ; 1,13]	NS
REI	19 (0,7)	24 (0,9)	0,79	[0,43 ; 1,44]	NS
Thrombose de stent	5 (0,2)	16 (0,6)	0,31	[0,11 ; 0,85]	0,022
Résultats à J30	N = 2 656	N = 2 645			
Décès toutes causes/IDM/REI	227 (8,6)	249 (9,5)	0,90	[0,74 ; 1,08]	NS
Décès toutes causes	35 (1,3)	45 (1,7)	0,77	[0,49 ; 1,20]	NS
Thrombose de stent	15 (0,6)	28 (1,1)	0,53	[0,28 ; 0,99]	0,048
Résultats à 1 an	N = 2 628	N = 2 618			
Décès toutes causes	94 (3,6)	113 (4,3)	0,82	[0,62 ; 1,09]	NS

Les résultats observés dans la population ITT ont été similaires à ceux observés dans la population mITT.

Résultats de tolérance

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 23,8% des patients du groupe cangrélol et 21,8% des patients du groupe clopidogrel. Des EI graves sont survenus chez 48 patients (1,8%) du groupe cangrélol et chez 55 patients (2,1%) du groupe clopidogrel.

Les dyspnées ont été plus fréquentes dans le groupe traité par cangrélol, avec 1,4% versus 0,6% que dans celui traité par clopidogrel.

Saignements non liés à un PAC

Les taux d'hémorragies GUSTO sévères/engageant le pronostic vital et TIMI majeures ont été similaires dans les deux groupes de traitement à 48h, tandis que les hémorragies majeures selon

la classification ACUITY ont été plus fréquentes dans le groupe cangrélol que dans le groupe clopidogrel.

La fréquence du recours à une transfusion de produits sanguins a été supérieure dans le groupe cangrélol (1,0% versus 0,6%).

S'agissant des hémorragies légères/mineures, celles-ci ont été globalement plus fréquentes sous cangrélol que sous clopidogrel quelle que soit la classification retenue.

Tableau 11 : CHAMPION-PLATFORM – Incidence des hémorragies majeures non liées à un PAC à 48 heures (population tolérance)

Catégories d'hémorragies	n (%) de patients	
	Cangrélol (N=4374)	Clopidogrel (N=4365)
GUSTO sévères/engageant le pronostic vital	9 (0,3)	6 (0,2)
TIMI majeures	4 (0,2)	9 (0,3)
ACUITY majeures	145 (5,4)	91 (3,4)
ACUITY majeures excluant les hématomes ≥ 5 cm	43 (1,6)	29 (1,1)
GUSTO modérées	18 (0,7)	13 (0,5)
GUSTO légères	427 (16,0)	308 (11,6)
ACUITY mineures	321 (12,1)	247 (9,3)
TIMI mineures	22 (0,8)	15 (0,6)

Saignements liés à un PAC

Aucune hémorragie de type GUSTO sévère ou TIMI majeure liée à un PAC n'a été rapportée à 48 heures. Des hémorragies ACUITY majeures sont survenues à 48 heures chez 2 patients (0,1%) dans chacun des groupes.

Décès

L'incidence des décès dans les 48 heures suivant la randomisation a été plus élevée dans le groupe clopidogrel, avec 0,7% (n=18/2 650) versus 0,3% (n=7/2 662). La principale cause de décès dans le groupe clopidogrel a été un choc cardiogénique (n=10 soit 0,4%, versus n=3 soit 0,1% dans le groupe cangrélol).

A J30 et à un an, l'incidence des décès était également supérieure dans le groupe clopidogrel avec 1,7% versus 1,4% dans le groupe cangrélol à J30 puis 4,3% versus 3,6% à 1 an. La principale cause de décès dans le groupe clopidogrel était un choc cardiogénique.

A J30, deux patients étaient décédés dans le groupe cangrélol en raison d'une hémorragie intracrânienne, aucun dans le groupe clopidogrel.

9.1.6 Analyse des données groupées des 3 études CHAMPION¹⁴

Une analyse des données groupées des trois études du programme CHAMPION a été réalisée, analyse qui avait été spécifiée dans le plan d'analyse statistique de l'étude CHAMPION-PHOENIX.

Méthode

Le critère principal de jugement de l'efficacité était identique à celui de l'étude CHAMPION-PHOENIX (critère combiné associant les taux de survenue de décès toutes causes, IDM, thromboses de stent et revascularisation à 48h), de même que le critère principal d'évaluation de la tolérance.

Le critère secondaire clé était le taux de thrombose de stent à 48h. Le critère principal des études CHAMPION-PCI et CHAMPION-PLATFORM faisait partie des critères secondaires.

¹⁴ Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al; CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. Lancet 2013b;382:1981-92.

La définition retenue pour l'adjudication des IDM était celle de l'étude CHAMPION-PHOENIX (implémentée rétrospectivement aux résultats des études PCI et PLATFORM pour cette analyse).

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population mITT. Pour les analyses des critères secondaires, aucun ajustement du risque alpha pour comparaisons multiples n'a été réalisé. L'hétérogénéité entre les études a été évaluée par le test de Breslow-Day.

9.1.6.1 Résultats d'efficacité

A noter que les résultats d'efficacité de cette analyse sont difficilement interprétables du fait que les études C-PCI et C-PLATFORM aient été interrompues prématurément et qu'il existe des différences importantes entre les trois études (notamment dose et moment d'administration du clopidogrel dans le groupe clopidogrel variables selon les études, inclusion de patients précédemment traités par antagonistes des récepteurs P2Y₁₂ dans l'étude CHAMPION-PCI exclus de l'AMM).

Ces résultats seront donc présentés à titre informatif.

Caractéristiques des patients (population mITT)

Au total, 24 910 patients ont été inclus dans l'analyse :

- 14 296 (57,4%) avaient un SCA-ST- ;
- 2891 (11,6%) avaient un IDM ST+ ;
- 7723 (31,0%) avaient un angor stable.

Les caractéristiques initiales étaient équilibrées entre les groupes cangrélor et clopidogrel.

L'âge moyen était de 63,0 ans (intervalle interquartile : 55-71) et 45,4% des patients étaient âgés d'au moins 65 ans, 72,3% étaient des hommes et 85,8% étaient d'origine caucasienne.

Au total, 29,6% des patients étaient diabétiques, 22,9% avaient un antécédent d'IDM et 5% d'AVC/AIT, et 23,5% avaient déjà bénéficié d'une ICP.

Près de 12% des patients dans chacun des groupes recevaient déjà du clopidogrel avant l'inclusion et 0,1% de la ticlopidine.

Un stent actif a été mis en place chez 53,2% des patients et un stent nu chez 44%. Près de 94% ont reçu de l'AAS pendant la période péri-procédurale.

Environ 30% des patients du groupe clopidogrel ont reçu la dose de charge de clopidogrel après l'ICP, 55,6% avant et 13,8% pendant ou dans l'heure qui suivait. La dose était de 600mg pour 88,7% des patients.

Résultats

Quarante-huit heures après la randomisation, le risque de survenue du critère combiné principal a été inférieur de 19% dans le groupe cangrélor par rapport au groupe clopidogrel : 3,8% versus 4,7% ; OR 0,81 ; IC 95% [0,71 à 0,91] ; p=0,0007, soit une différence absolue de 0,9%. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le taux de décès à 48 heures et à J30.

Les tests ayant évalué l'hétérogénéité entre les études sur le critère principal, le critère thrombose de stent et le critère combiné décès/IDM/REI n'ont pas mis en évidence d'hétérogénéité.

Tableau 12 : Résultats de l'analyse des données groupées des trois études CHAMPION.

	Cangrélol n/N (%)	Clopidogrel n/N (%)	OR [IC à 95%]	p
Critère principal				
Composite décès toute cause / thromboses de stent / REI / IDM	473/12 459 (3,8)	579/12 422 (4,7)	0,81 [0,71 ; 0,91]	0,001
Critères secondaires : résultats à 48 heures				
	N=12 459	N=12 422		
Thrombose de stent	62 (0,5)	105 (0,8)	0,59 [0,43 ; 0,80]	0,010
Composite décès toute cause / REI / IDM	446 (3,6)	543 (4,4)	0,81 [0,71 ; 0,92]	0,001
Décès toute cause	33 (0,3)	45 (0,4)	0,73 [0,47 ; 1,15]	NS
REI	66 (0,5)	92 (0,7)	0,71 [0,52 ; 0,98]	0,036
IDM	387 (3,1)	453 (3,6)	0,85 [0,74 ; 0,97]	0,018
Critères secondaires : résultats à 30 jours				
	N=12 407	N=12 357		
Décès toute cause / thrombose de stent / IDM / REI	657 (5,3)	748 (6,1)	0,87 [0,78 ; 0,97]	0,010
Thrombose de stent	113 (0,9)	162 (1,3)	0,69 [0,54 ; 0,88]	0,003
Décès toute cause	137 (1,1)	141 (1,1)	0,97 [0,76 ; 1,23]	NS
REI	153 (1,2)	178 (1,4)	0,85 [0,69 ; 1,06]	NS
IDM	418 (3,4)	487 (3,9)	0,85 [0,74 ; 0,97]	0,017

9.1.6.2 Résultats de tolérance

Au cours des trois études CHAMPION 12 565 patients ont été exposés au cangrélol par voie IV à la dose de 4,0 µg/kg/min et 12 542 patients du clopidogrel dans le groupe comparateur.

Tolérance générale

A J30, un nombre supérieur d'EI ont été rapportés chez les patients du groupe cangrélol par rapport au groupe clopidogrel : 23,1% versus 21,9%, en particulier les EI hémorragiques (17,9% versus 14,0%) qui ont été les plus fréquents.

Comme dans l'étude CHAMPION-PHOENIX, les EI les plus fréquemment rapportés, en dehors des hémorragies, ont été des douleurs dorsales, des douleurs thoraciques, des nausées et des céphalées, de fréquences comparables dans les deux groupes.

Les EI graves autres que les hémorragies sont survenus à des fréquences comparables (2,2% dans chaque groupe).

Risque hémorragique

Le critère principal d'évaluation de la tolérance était l'incidence des hémorragies de type GUSTO sévères/engageant le pronostic vital à 48 heures.

Hémorragies non liées à un pontage

Globalement, sur l'ensemble des trois études, l'incidence des saignements de type GUSTO ont été plus fréquents dans le groupe cangrélol que dans le groupe clopidogrel : 17,5% versus 13,5%.

L'incidence des hémorragies de type GUSTO sévère/engageant le pronostic vital a été comparable dans le groupe cangrélor et le groupe clopidogrel à 48h : 0,2% dans les deux, (OR=1,22 ; IC 95% [0,70 ; 2,11]) de même que l'incidence des hémorragies majeures selon la classification TIMI (0,3% versus 0,2% ; OR=1,14 ; IC 95% [0,69 ; 1,90]).

L'incidence des hémorragies ACUITY majeures a été supérieure dans le groupe cangrélor avec 4,2% versus 2,8% (OR=1,53 ; IC 95% [1,34 ; 1,76] ; $p < 0,0001$). L'analyse réalisée en excluant les hématomes ≥ 5 cm, qui ont représenté la majorité des hémorragies ACUITY majeures observées, montre également un risque hémorragique accru dans le groupe cangrélor : 1,3% versus 1,0% (OR=1,38 ; IC 95% [1,09 ; 1,74] ; $p < 0,0071$).

S'agissant des hémorragies non majeures, leurs incidences ont été supérieures dans le groupe cangrélor quelle que soit la classification retenue :

- Hémorragies GUSTO légères : 16,8% versus 13,0% ; OR=1,35 ; IC 95% [1,26 ; 1,45] ;
- Hémorragies TIMI mineures : 0,6% versus 0,4% ; OR=1,51 ; IC 95% [1,06 ; 2,15] ;
- Hémorragies ACUITY mineures : 13,8% versus 11,0% ; OR=1,30 ; IC 95% [1,20 ; 1,40].

A noter que dans le cadre de cette analyse groupée, la définition des hémorragies GUSTO légères utilisée est celle des études CHAMPION PCI et PLATFORM, à savoir toutes les hémorragies non majeures, qu'elles aient nécessitées ou non une intervention.

Un recours à une transfusion de produits sanguins a été nécessaire chez 0,8% des patients dans le groupe cangrélor ($n=101/12\ 565$) et 0,6% ($n=76/12\ 542$) dans le groupe clopidogrel.

A 30 jours, les événements indésirables hémorragiques ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe cangrélor : 17,9% des patients versus 14,0% dans le groupe clopidogrel. Les plus fréquentes ont été les hématomes traumatiques (6,4% versus 4,8%), les saignements au site de ponction (6,1% versus 4,5%) et les ecchymoses (4,7% versus 3,3%).

A 30 jours, les hémorragies affectant le tractus gastro-intestinal ont été plus fréquentes sous cangrélor : 0,8% ($n=98/12\ 565$) versus 0,5% ($n=67/12\ 542$), $p=0,003$.

Les hémorragies du système nerveux ont également été plus fréquentes sous cangrélor : 13 cas¹⁵ (0,1%) versus 4 cas dans le groupe clopidogrel. Il a été notamment rapporté 11 cas d'hémorragies intracrâniennes au total sous cangrélor versus 3 dans le groupe comparateur.

Hémorragies mortelles

Au cours de 30 jours post-randomisation, une hémorragie mortelle a été rapportée chez 0,1% des patients de chaque groupe (8 patients dans le groupe cangrélor et 9 dans le groupe clopidogrel). Trois hémorragies intracrâniennes mortelles ont été rapportées dans le groupe cangrélor, aucune dans le groupe clopidogrel. Un AVC hémorragique mortel a été rapporté dans chacun des groupes.

Dans le groupe cangrélor les types d'hémorragies mortelles ont été : 3 en lien avec une affection cardiaque (tamponnade cardiaque, rupture myocardique et rupture ventriculaire), une hémorragie rétro-péritonéale et 4 hémorragies du système nerveux central (2 intracrâniennes, 1 hémorragie cérébrale et 1 AVC hémorragique). Dans le groupe clopidogrel : 4 hémorragies en lien avec une affection cardiaque, 2 hémorragies gastro-intestinales, 1 hémorragie tumorale, 1 AVC hémorragique et 1 choc hémorragique.

Dyspnée

Les cas de dyspnée (y compris les dyspnées d'effort) ont été plus fréquents dans le groupe cangrélor : 1,2% ($n=148/12\ 565$) versus 0,4% ($n=50/12\ 542$). Le délai médian d'apparition était de 2 heures. La majorité des cas était non grave (98%) et d'intensité légère.

¹⁵ D'après la classification SOC (Classe de Système d'Organes) : 9 « hémorragies intracrâniennes » et 2 « hémorragies cérébrales » dans le groupe cangrélor, 3 « hémorragies intracrâniennes » dans le groupe clopidogrel

Fonction rénale

Sur l'ensemble des études CHAMPION, il y a eu au moins un EI en lien avec une insuffisance rénale plus fréquemment dans le groupe cangrélor : 0,5% (n=68/12565) que dans le groupe clopidogrel 0,4% (n=50/12542). Des analyses en sous-groupes suggèrent que l'incidence de ces EI variait selon le débit de filtration glomérulaire à l'inclusion : plus la fonction rénale était altérée, plus leur fréquence était élevée.

Les taux de créatinine initiaux et en cours d'étude n'ont été mesurés que dans les études CHAMPION-PCI et CHAMPION-PLATFORM, pas dans l'étude CHAMPION-PHOENIX.

Des analyses des modifications de la clairance de la créatinine selon le statut rénal initial ont été réalisées sur la base des données groupées des études CHAMPION-PCI et PLATFORM. Les résultats suggèrent que le risque d'aggravation de la fonction rénale était supérieur dans le groupe cangrélor par rapport au groupe clopidogrel chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ou modérée à l'inclusion.

Tableau 13 : Etudes CHAMPION-PCI et CHAMPION-PLATFORM groupées – Modifications de la clairance de la créatinine (ml/min) par rapport à l'état initial (population de tolérance)

Valeur initiale	Valeur pic après l'instauration du traitement (n),%							
	N	N	Déteriorée		Identique		Améliorée	
	cang rélor	clopi dogrel	Cangrélor	Clopidogrel	Cangrélor	Clopidogrel	Cangrélor	Clopidogrel
<15	43	50	N/A	N/A	74,4%	74,0%	25,6%	26,0%
15 à <30	216	216	(7) 3,2%	(3) 1,4%	69,0%	71,8%	27,8%	26,9%
30 à <60	1677	1611	(98) 5,8%	(78) 4,8%	78,4%	78,5%	15,7%	16,7%
60 à <90	2115	2166	13,0%	13,4%	72,7%	72,1%	14,3%	14,5%
≥90	2512	2494	17,8%	16,4%	82,2%	83,6%	N/A	N/A

Une analyse des hémorragies selon la fonction rénale initiale suggère que les patients inclus avec une insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml/min) traités par cangrélor ont eu plus d'hémorragies de type ACUTY majeures (n=7/60, 11,7% versus 4,3%, n=3/70), plus d'hémorragies de type GUSTO modérées (n=4/60, 6,7% versus 1,4%, n=1/70) et davantage recours aux transfusions (n=4/60, 6,7% versus 1,4%, n=1/70) que les patients traités par clopidogrel.

09.2 Données de tolérance issues du RCP

9.2.1 Effets indésirables

Les données de tolérance issues des trois études de phase 3 du programme CHAMPION ont été prises en compte par l'EMA pour la rédaction du RCP.

« La sécurité d'emploi du cangrélor a été évaluée chez plus de 12.700 patients traités subissant une ICP. Les effets indésirables les plus fréquents du cangrélor incluent un saignement léger et modéré et une dyspnée. Les effets indésirables graves associés au cangrélor chez les patients atteints de coronaropathie incluent un saignement sévère/menaçant le pronostic vital et une hypersensibilité. »

« Quand il est administré dans le cadre d'une ICP, le cangrélor a été associé à une plus grande incidence de légers saignements GUSTO, par comparaison au clopidogrel. Une analyse plus approfondie des légers saignements GUSTO a révélé qu'un important pourcentage des épisodes de légers saignements était des ecchymoses, des suintements et des hématomes < 5 cm. Les taux de transfusion et de saignements GUSTO sévères, menaçant le pronostic vital étaient analogues.

Dans la population sécurité regroupée considérée dans les essais CHAMPION, l'incidence des saignements fatals survenus dans les 30 jours suivant l'administration était faible et similaire chez

les patients qui ont reçu le cangrélor et chez ceux qui ont reçu le clopidogrel (8 [0,1 %] contre 9 [0,1 %]).

Aucun facteur démographique initial n'a affecté le risque relatif de saignement avec le cangrélor. »

9.2.2 Mises en garde et précautions d'emploi

« Risque de saignement

Le traitement avec Kengrexal est susceptible d'augmenter le risque de saignement.

Dans les études pivots réalisées avec des patients subissant une ICP, des épisodes hémorragiques modérés et légers de type GUSTO étaient plus fréquents chez les patients traités par le cangrélor que chez ceux traités par le clopidogrel.

La majorité des saignements associés à l'utilisation du cangrélor se produisent au site de ponction artérielle, cependant l'hémorragie peut se manifester n'importe où. [...]Le cangrélor doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des états pathologiques associés à un risque de saignement accru.»

« Hémorragie intracrânienne

Le traitement par Kengrexal pourrait augmenter le risque d'hémorragie intracrânienne. Dans les études pivots réalisées avec des patients subissant une ICP, on a observé un plus grand nombre de saignements intracrâniens à 30 jours avec le cangrélor (0,07 %) qu'avec le clopidogrel (0,02 %), 4 des saignements survenus avec le cangrélor et 1 des saignements survenus avec le clopidogrel ayant été fatals. Le cangrélor est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'AIT. »

« Tamponade cardiaque

Le traitement par Kengrexal pourrait augmenter le risque de tamponade cardiaque. Dans les études pivots réalisées avec des patients subissant une ICP, on a observé un plus grand nombre de tamponades cardiaques à 30 jours avec le cangrélor (0,12 %) qu'avec le clopidogrel (0,02 %). »

« Effets sur la fonction rénale

Dans les études pivots réalisées avec des patients subissant une ICP, des événements d'insuffisance rénale aiguë (0,1 %), d'insuffisance rénale (0,1 %) et d'augmentation du taux de créatinine sérique (0,2 %) ont été rapportés après l'administration du cangrélor dans le cadre d'essais cliniques.

Chez les patients avec insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 ml/min), un taux plus élevé d'aggravation de la fonction rénale (3,2 %) a été rapporté dans le groupe sous cangrélor, comparé à celui sous clopidogrel (1,4 %). De plus, dans les études GUSTO, un taux plus élevé de saignement modéré a été rapporté dans le groupe sous cangrélor (6,7 %), comparé à celui sous clopidogrel (1,4 %). Le cangrélor doit être utilisé avec prudence chez ces patients. »

« Risque de dyspnée

Le traitement par Kengrexal pourrait accroître le risque de dyspnée. Dans les études pivots réalisées avec des patients subissant une ICP, une dyspnée (y compris dyspnée d'effort) s'est produite plus fréquemment chez les patients traités par le cangrélor (1,3 %) que chez ceux traités par le clopidogrel (0,4 %). La plupart des épisodes dyspnéiques étaient de sévérité légère ou modérée et la durée médiane de la dyspnée était de deux heures chez les patients ayant reçu le cangrélor. »

09.3 Résumé & discussion

Le développement clinique du cangrélor administré dans le cadre d'une ICP repose sur trois études de phase III ayant évalué le cangrélor chez des patients avec un angor stable, un SCA ST ou SCA ST+. Au total plus de 25 000 patients ont été randomisés, dont près de 13 000 ont été traités par cangrélor.

Ces études ont toutes comparé l'efficacité de la stratégie cangrélor par voie IV + clopidogrel par voie orale *versus* clopidogrel par voie orale, en association à l'aspirine et aux traitements standards. Ces études avaient toutes pour objectif de démontrer la supériorité du cangrélor.

Aucune de ces études n'a inclus de patients chez qui la voie orale d'un traitement par inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ n'est ni faisable, ni souhaitable, population visée par l'AMM.

Dans ces études, les patients du groupe cangrélor recevaient un bolus par voie IV puis une perfusion de cangrélor d'une durée de 2 à 4 heures suivie d'une dose de 600 mg de clopidogrel dès la fin de la perfusion.

Dans le groupe clopidogrel les patients recevaient une dose de charge de 300 ou 600 mg, juste avant, pendant ou après l'ICP selon l'étude.

La randomisation était effectuée après angiographie pour les patients avec un SCA ST- ou un angor stable, mais pouvait avoir lieu avant chez les patients ST+.

Le critère principal était un critère combiné associant décès, revascularisation entraînée par l'ischémie, IDM, $\pm$ thrombose de stent selon l'étude, mesuré 48 heures après la randomisation.

Données d'efficacité

Etudes CHAMPION-PLATFORM et CHAMPION-PCI

Les deux premières études réalisées, CHAMPION-PLATFORM et CHAMPION-PCI, ont été arrêtées prématurément sur avis du Comité de surveillance jugeant que l'objectif principal de supériorité ne pourrait être atteint, après que respectivement 85% et 99% des patients prévus aient été randomisés. Ces études sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	Etude PCI	Etude PLATFORM
N	8 846	5 346
Diagnostic à l'inclusion		
Angor stable	15%	5%
SCA ST-	64%	95%
SCA ST+	11%	-
Patients ayant reçu un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ avant inclusion	34%	-
Moment d'administration du clopidogrel dans le groupe comparateur	600 mg immédiatement <u>avant</u> l'ICP	600 mg <u>après</u> l'ICP
Critère principal	Décès, IDM, revascularisation à 48h	
Résultats critère principal		
% cangrélor vs clopidogrel OR [IC 95%]	7,1% vs 6,8% 1,05 [0,89 ; 1,24]	7,0% vs 8,0% 0,87 [0,71 ; 1,07]

Etude CHAMPION-PHOENIX

L'étude CHAMPION-PHOENIX a randomisé près de 11 000 patients (population mITT), dont la majorité (56,1%) devait bénéficier d'une ICP pour un angor stable, 25,7% pour un SCA ST- et 18,2% pour un IDM ST+. Les patients traités par antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ dans les 7 jours précédents la randomisation ne pouvaient pas être inclus.

La dose de charge a été de 600 mg pour 74% des patients et de 300 mg pour les autres. Cette dose a été administrée juste avant l'ICP pour 63% des patients, plus souvent en cas d'IDM ST+ (83,8%) que d'angor stable (54,0%). Environ 30% des patients ont reçu le clopidogrel dans l'heure suivant l'ICP.

Dans le groupe cangrélor, conformément au protocole, l'administration du cangrélor a débuté avant l'ICP pour tous les patients.

A 48 heures, le taux d'événements cardiovasculaires (critère principal associant thromboses de stent, décès, IDM et revascularisations induite par l'ischémie) a été plus faible dans le groupe cangrélor que dans le groupe clopidogrel : 4,7% versus 5,9%, soit une différence absolue de 1,2% (OR=0,78 ; IC 95% [0,66 ; 0,93]). La stratégie cangrélor + clopidogrel a été supérieure au clopidogrel pour réduire l'incidence des thromboses de stent : 0,8% versus 1,4% ; OR = 0,62 ; IC 95% [0,43 ; 0,90] (critère secondaire clé), principalement des thromboses de stent intraprocédurales (0,6% versus 1,0%). Il n'a pas été démontré de supériorité sur les critères d'IDM et revascularisation.

Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice dans le groupe cangrélor sur la mortalité à 48 heures. A J30 (résultats à titre exploratoire), il a été observé 60 décès dans le groupe cangrélor (1,1%) et 55 décès dans le groupe clopidogrel (1,0%).

Les analyses en sous-groupes réalisées n'ont pas mis en évidence une interaction entre l'efficacité du traitement et l'âge, le diagnostic initial, le poids ou la dose de charge de clopidogrel et son moment d'administration.

Données de tolérance

Le profil de tolérance du cangrélor administré par voie IV dans le cadre d'une ICP a été établi sur la base des trois études CHAMPION, au cours desquelles 12 565 patients ont reçu le cangrélor. Les données présentées sont celles issues de l'analyse groupée de ces études.

Risque hémorragique

Le risque hémorragique a été globalement plus important dans le groupe cangrélor que dans le groupe clopidogrel. Les événements indésirables (EI) hémorragiques ont été les EI les plus fréquents dans le groupe cangrélor, avec une fréquence de 17,9% versus 14,0% dans le groupe clopidogrel à J30. Les plus fréquents ont été les hématomes traumatiques (6,4% versus 4,8%), les saignements au site de ponction (6,1% versus 4,5%) et les ecchymoses (4,7% versus 3,3%).

A 48h, l'incidence des hémorragies de type GUSTO sévère/engageant le pronostic vital a été comparable entre les groupes (0,2%), tandis que l'incidence des hémorragies ACUTY majeures, a été supérieure dans le groupe cangrélor (4,2% versus 2,8%). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude PHOENIX.

Au cours des différentes études CHAMPION 11 cas d'hémorragies intracrâniennes¹⁶ ont été rapportés dans le groupe cangrélor à J30 versus 3 dans le groupe clopidogrel. La fréquence des hémorragies affectant le tractus gastro-intestinal a été de 0,8% (n=98) dans le groupe cangrélor versus 0,5% (n=67).

Le taux d'hémorragies mortelles à J30 a été de 0,1% dans chaque groupe (n=8 dans le groupe cangrélor et n=9 dans le groupe clopidogrel), dont 3 hémorragies intracrâniennes mortelles dans le groupe cangrélor versus aucune dans le groupe clopidogrel.

Dyspnée

La dyspnée a été plus fréquente dans le groupe cangrélor que dans le groupe clopidogrel (1,2% versus 0,4%). Dans la majorité des cas elles étaient non graves (98%) et d'intensité légère.

¹⁶ Selon la classification SOC (Classe de Système d'Organes) : 9 « hémorragies intracrâniennes » et 2 « hémorragies cérébrales » dans le groupe cangrélor, 3 « hémorragies intracrâniennes » dans le groupe clopidogrel.

Fonction rénale

Une analyse post-hoc des données groupées suggère, chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, un taux plus élevé d'aggravation de la fonction rénale dans le groupe cangrélol que dans le groupe clopidogrel (3,2% versus 1,4%). Chez ces patients il a été observé un taux plus élevé d'hémorragies dans le groupe sous cangrélol (GUSTO modérées : 6,7% versus 1,4 % ; ACUITY majeures : 11,7% versus 1,4%). Ces données sont reprises dans le RCP.

Conclusions et discussion :

Chez les patients bénéficiant d'une angioplastie, seule l'étude CHAMPION-PHOENIX a démontré la supériorité de la stratégie cangrélol + clopidogrel par rapport au clopidogrel, en association à l'aspirine, sur la réduction du risque d'événements ischémiques à 48 heures (critère principal associant thrombose de stent, décès, IDM et revascularisation). Le bénéfice modeste observé (différence absolue entre les groupes de 1,2%) repose essentiellement sur la diminution du risque de thrombose de stent, sans réduction de la mortalité. Ce bénéfice s'est néanmoins accompagné d'un risque hémorragique accru.

Il a notamment été observé davantage d'hémorragies intracrâniennes dans le groupe cangrélol que dans le groupe clopidogrel, sur l'ensemble des études CHAMPION (11 versus 3 à J30), ayant entraîné le décès de 3 patients dans le groupe cangrélol et aucun dans le groupe clopidogrel. Le RCP mentionne que « *KENGREXAL pourrait augmenter leur risque de survenue d'hémorragies intracrâniennes* ». Le cangrélol est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'AIT (les patients avec antécédents d'AVC hémorragique ou d'AVC ischémique dans les 12 derniers mois ne pouvaient être inclus dans les études).

Dans l'étude PHOENIX, le bénéfice clinique net a été évalué en post-hoc au travers du critère combiné associant décès, thromboses de stent, IDM, revascularisation et hémorragies. Les analyses suggèrent un bénéfice en faveur du cangrélol quand les hémorragies de type GUSTO sévères/engageant le pronostic vital sont prises en compte, mais l'absence de bénéfice si l'on considère les hémorragies ACUITY majeures. A noter que dans son rapport d'évaluation, l'EMA a indiqué que la classification ISTH (Schulman *et al.*, 2005) aurait été préférable à celle GUSTO et que la classification ACUITY était celle s'en rapprochant le plus.

Le RCP ne préconise pas d'adaptation posologique chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Néanmoins, en raison du risque d'aggravation de la fonction rénale chez les patients sous cangrélol, suggéré dans les études, le RCP recommande que KENGREXAL soit utilisé avec prudence chez ces patients.

Plusieurs points sujets à discussion peuvent être relevés :

- Le critère principal de jugement combiné : les événements inclus dans ce critère ont un poids clinique différent, ce qui rend sa pertinence discutable. La pertinence de l'inclusion dans le critère « thromboses de stent » des thromboses per-procédurales peut également être discutée. De plus une évaluation à 48h de suivi est prématurée et on regrette que l'évaluation à 30 jours n'ait pas été retenue pour l'évaluation principale.
- La quantité d'effet observée dans l'étude PHOENIX : du fait du déséquilibre entre les deux groupes de l'étude pour le nombre de patients STEMI (17,6% dans le groupe cangrélol versus 18,8% dans le groupe clopidogrel), la quantité d'effet dans le groupe cangrélol a pu être surestimée. On ne peut par ailleurs écarter un biais en défaveur du groupe clopidogrel lié aux délais d'administration des traitements dans l'étude, dont l'impact n'est pas quantifiable.
- La transposabilité des résultats des essais à la population de patients traités en France : le cangrélol n'a pas été évalué dans la population ciblée par l'AMM, à savoir les patients chez qui l'administration d'un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ par voie orale n'est ni faisable, ni souhaitable. De plus 56% des patients inclus dans l'étude PHOENIX présentaient un angor stable (70% des événements sont apparus chez ces patients), population dans laquelle en pratique l'angioplastie est réalisée en dehors d'un contexte d'urgence et l'administration par voie orale généralement possible. A noter qu'aucun patient n'a été inclus en France.
- Le comparateur : bien que le clopidogrel reste utilisé en France en cas d'angioplastie, le ticagrélor et le prasugrel sont actuellement préférés en pratique, notamment en situation aiguë,

en raison de leur délai d'action antiagrégante plus court. Les données cliniques disponibles ne permettent pas de comparer de façon robuste le cangrélor à ces autres traitements (critères de jugement, durée et populations des études différents).

- Le schéma d'administration de KENGREXAL validé par l'AMM : le RCP mentionne que la perfusion de cangrélor doit être instaurée avant l'intervention, pour une durée maximale de 4h, puis suivie d'un relais par voie orale par l'un des trois inhibiteurs P2Y₁₂ (seule la stratégie cangrélor + clopidogrel 600 mg a été évaluée dans les études). Le cangrélor étant réservé aux patients chez qui la voie orale n'est ni faisable ni souhaitable, en pratique ce relais par voie orale en fin de perfusion ne semble pas réalisable. A noter également qu'en raison d'un risque d'interaction, le délai entre la perfusion de cangrélor et le relais oral peut varier selon l'inhibiteur choisi : immédiatement après l'arrêt de la perfusion pour le ticagrélor, le prasugrel et le clopidogrel ou jusqu'à 30 minutes avant la fin de la perfusion uniquement pour le ticagrélor et le prasugrel.

09.4 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques européen de KENGREXAL prévoit le suivi des risques suivants :

- Risques importants identifiés : saignements graves, hypersensibilité, dyspnée, altération de la fonction rénale ;
- Risque important potentiel : effet antiagrégant plaquettaire inadéquate du clopidogrel ou du prasugrel en raison du relais entre cangrélor et thienopyridines mal conduit.

09.5 Programme d'études

Une étude de tolérance post-AMM (post-authorization safety study - PASS) est prévue. Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique qui devra inclure 500 à 1 000 patients devant bénéficier d'une ICP sous cangrélor, puis en relais un traitement par clopidogrel, prasugrel ou ticagrélor. L'objectif de cette étude est d'évaluer la tolérance (hémorragies) et la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs. Les patients seront suivis de l'inclusion jusqu'au 30^{ème} jour après l'ICP. Des analyses intermédiaires de tolérance sont prévues au 4^{ème} trimestre 2016 et au 4^{ème} trimestre 2017. Le rapport final de l'étude est attendu fin 2018.

010.1 Syndromes coronaires aigus^{17,18,19,20,21,22}

A la phase aiguë d'un SCA traité par une intervention coronaire aiguë, le traitement antiagrégant plaquettaire prescrit comprend l'aspirine (sauf si contre-indication). Il est recommandé de l'associer au clopidogrel, au prasugrel ou au ticagrélor.

Les recommandations de l'ESC sont en faveur de l'utilisation préférentielle du prasugrel ou du ticagrélor plutôt que du clopidogrel qui devrait être réservé aux cas de non disponibilité ou de contre-indication des deux autres molécules.

Le prétraitement par le prasugrel lorsque l'anatomie coronaire n'est pas connue n'est pas recommandée.

Chez les patients présentant un IDM ST+, la dose de charge de l'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ doit être administrée le plus tôt possible, dès le premier contact médical. Aucune recommandation précise n'est proposée concernant le moment optimal d'administration de la dose de charge de l'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ chez les patients ayant un SCA ST-.

Les antagonistes de la glycoprotéine GP IIb/IIIa d'administration intraveineuse sont recommandés uniquement dans les situations de sauvetage ou lors de complications thrombotiques. Chez les patients avec un SCA ST+, ils peuvent également être envisagés devant des signes d'absence de reperfusion ou parfois en amont de l'angioplastie chez les patients à haut risque ischémique devant être transférés pour une ICP primaire, en prenant en compte le risque hémorragique.

En pratique, chez les patients ne pouvant bénéficier d'une administration orale et qui requièrent une angioplastie d'urgence, en particulier dans un contexte d'arrêt cardiaque, les comprimés sont généralement écrasés pour être administrés par sonde naso-gastrique si celle-ci a pu être posée, souvent après l'intervention (seul le RCP de ticagrélor mentionne ce mode d'administration). Dans le cas contraire, ce traitement ne leur est pas administré. Chez ces patients les plus graves, l'absorption digestive peut être altérée ce qui ne permet pas d'obtenir une efficacité optimale du traitement administré par voie orale.

¹⁷ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. 2011 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart J.* 2011 ;32: 2999–3054.

¹⁸ Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 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 (ESC). 2016.14;37(3):267-315.

¹⁹ Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:e344–e426.

²⁰ Windecker S et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2014;35:2541-619.

²¹ Steg PG, James SK, Atar D et al. 2012 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart J* 2012;33:2569-619.

²² Nikolau NI., Welsford M., Beygui F., et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 2015;95 :264–77.

010.2 Angor stable²³

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, outre les mesures de prévention secondaire (règles hygiéno-diététiques, aspirine, statine) qui sont indiquées chez le patient coronarien, le traitement symptomatique de l'angor stable a pour objectif d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences de crises angineuses.

Il fait appel, en première intention, aux bêtabloquants qui réduisent les besoins en oxygène du myocarde par la conjonction d'un effet bradycardisant chronotrope négatif, inotrope négatif et d'une légère diminution de la pression artérielle systolique et à la revascularisation par angioplastie et/ou au pontage aorto-coronarien chez les patients qui résistent au traitement médical. La décision de revascularisation coronarienne devrait être fondée sur la présence d'une sténose coronaire significative, sur le niveau d'ischémie myocardique en rapport, et sur le bénéfice attendu en termes de pronostic ou d'amélioration des symptômes.

Chez les patients devant bénéficier d'une ICP programmée, l'ESC recommande un traitement antiagrégant plaquettaire par 600 mg de clopidogrel de préférence au moins deux heures avant l'ICP lorsque l'anatomie coronaire est connue (niveau I-A). A noter qu'il n'est plus recommandé de prétraiter les patients par clopidogrel si l'anatomie coronaire n'est pas connue. L'administration d'AAS est indiquée avant la mise en place élective de stent. Les antagonistes de la glycoprotéine GP IIb/IIIa ne doivent être envisagés qu'en traitement de sauvetage.

Place de KENGREXAL dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients devant subir une angioplastie qui ne peuvent bénéficier d'un traitement par voie orale, il existe un réel intérêt à pouvoir disposer d'un anti P2Y₁₂ par voie IV.

Compte tenu des réserves sur les résultats observés dans les études cliniques ayant évalué le cangrélor et sur leur transposabilité, la Commission estime que la place de KENGREXAL doit être strictement limitée aux patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence :

- pour qui l'administration orale d'un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ n'est pas faisable, à savoir les patients qui ne peuvent avaler (patients intubés ou sous sédation, dans un contexte tel que l'arrêt cardiaque ou le choc cardiogénique) et ceux dont l'absorption digestive est fortement altérée ;
- et qui n'ont pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention.

Il est rappelé que l'usage de KENGREXAL n'a été validé que sur une durée d'administration comprise entre 2 à 4 heures. En fin de perfusion, l'action antiagrégante du cangrélor décroît rapidement en raison de sa demi-vie courte. Le problème du relais par un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ par voie orale dès la fin de la perfusion, tel que recommandé par l'AMM et évalué dans les études, se pose. Seul le ticagrélor peut être administré par sonde naso-gastrique mais cela n'a pas été évalué dans les études.

KENGREXAL est par ailleurs contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'AIT.

En l'absence de comparaison directe, il n'est pas possible de comparer le cangrélor au ticagrélor et au prasugrel.

²³ Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-619.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

■ La gravité immédiate des SCA ST- (angor instable, infarctus du myocarde) dépend de la situation clinique : situation stable ou instable, pronostic vital engagé à court terme ou non, facteurs de risque. Elle conditionne la prise en charge des patients. Les SCA ST+ engagent le pronostic vital et doivent être revascularisés immédiatement. Au total, ces situations cliniques sont graves et engagent le pronostic vital.

■ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

■ En l'absence de donnée portant sur la population de l'AMM, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas quantifiable.

■ Il n'existe pas d'autre inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ par voie IV. La seule alternative médicamenteuse envisageable chez les patients ne pouvant avaler est le ticagrélor dont les comprimés peuvent être écrasés pour être administrés par sonde naso-gastrique.

■ KENGREXAL est un traitement de première intention uniquement chez les patients devant bénéficier d'une angioplastie en urgence qui ne peuvent avaler de comprimés ou dont l'absorption digestive est fortement altérée.

■ Intérêt de santé publique :

En France, en 2008, les cardiopathies ischémiques étaient responsables d'environ 300 000 hospitalisations. Parmi elles, 56 100 hospitalisations complètes étaient dues à un infarctus du myocarde (primo-événements et récurrences compris)²⁴. Le nombre de bénéficiaires de l'ALD n°13 au 31 décembre 2008 s'élevait à 1 031 700.

La prévalence déclarée des cardiopathies ischémiques chez l'adulte est estimée à 2,9 % et celle des antécédents d'infarctus du myocarde à 1,2 % selon les enquêtes «Handicap Santé Ménages» et «Handicap Santé Institutions». Ainsi, 1 810 000 personnes déclaraient être atteintes d'une cardiopathie ischémique en 2008-2009 et 780 000 d'un antécédent d'infarctus du myocarde²⁵.

En termes de mortalité, les cardiopathies ischémiques représentent la 2^{ème} cause de décès, tant pour les hommes, que pour les femmes²⁶. En 2008, 37 700 décès coronariens sont survenus en France métropolitaine (Inserm CépiDc)²⁷. Une tendance ancienne à la baisse de mortalité coronarienne est constatée en France et se poursuit atteignant globalement - 15 % et -22 % pour les hommes et les femmes de 35 à 74 ans entre 2000-2003 et 2004- 2007²⁸.

²⁴ De Peretti C, Chin F, Tuppin P et al. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. Bull Epidemiol Hebd 2012;41:459-65.

²⁵ De Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou MC, Juillièr Y, Gabet A et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». Bull Epidemiol Hebd 2014;9-10:172-81.

²⁶ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques> consulté le 19/06/2015.

²⁷ Aouba A ; Eb M ; Rey G ; Pavillon G ; Jouglu E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000, Bull Epidemiol Hebd 2011;22:249-55.

²⁸ Wagner A, Ruidavets JB, Montaye et al. Evolution de la maladie coronaire en France de 2000 à 2007. Bull Epidemiol Hebd 2011;40-41:415-9.

Ainsi, le poids des cardiopathies ischémiques sur la santé publique est majeur (>3 600 000 DALYs en Zone Euro A en 2004). Celui des syndromes coronaires aigus est considéré comme important. Toutefois, le fardeau concernant la sous-population de patients susceptibles de recevoir KENGREXAL est faible compte tenu de son usage restreint (voie orale impossible).

La réduction de la mortalité associée aux cardiopathies ischémiques et l'amélioration de la qualité de vie des patients coronariens constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 69 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan « pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011). Bien que l'objectif de réduire la mortalité associée ait été atteint poursuivant une tendance déjà amorcée antérieurement, sa reconduction a été proposée par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en 2010²⁹ en raison de son niveau actuel encore élevé et susceptible d'être encore infléchi par la conjonction d'actions de d'amélioration et de contrôle des facteurs de risque et d'optimisation de la prise en charge et du traitement médicamenteux. L'amélioration de la prévention secondaire des syndromes coronaires aigus demeure donc un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles issues de 2 essais CHAMPION arrêtés prématurément par manque d'efficacité et du seul essai contrôlé randomisé (essai PHOENIX) ayant démontré un bénéfice clinique versus clopidogrel, il peut être attendu un impact faible du cangrélor sur la morbidité des patients, essentiellement en termes de thromboses de stent (réduction absolue de 0,6 point du risque estimé à 48h). Par ailleurs, aucun impact en termes de mortalité (cardiovasculaire et totale) n'a été démontré dans les suites de l'intervention.

La fréquence de survenue d'événements hémorragiques a été plus élevée dans le groupe cangrélor versus clopidogrel uniquement pour les hémorragies de faible grade (GUSTO légères ou TIMI mineures) à l'exception des hémorragies majeures de type ACUITY (4,2% vs 2,8%). Les hémorragies intracrâniennes ou cérébrales ou AVC hémorragiques ont cependant été plus fréquemment rapportées dans le groupe cangrélor (12 cas *versus* 4).

De plus, aucune donnée sur l'évolution de la qualité de vie des patients traités n'est disponible.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats de cet essai à la pratique clinique française n'est pas assurée compte tenu :

- des résultats essentiellement portés dans la population de patients ayant un angor stable (58%) alors qu'en France ces patients ne concernaient qu'environ 20% des ICP réalisées³⁰ et de la faible proportion de patients atteints de SCA ST+ inclus (16,2%) ;
- de l'absence de patients français inclus dans l'essai CHAMPION-PHOENIX et du faible nombre de patients de 75 ans et plus représentés dans cet essai (2008/10939 soit 18,4%) ;
- des incertitudes sur le respect des modalités d'administration du cangrélor et du relais par inhibiteur oral du P2Y12 (moment d'administration de la dose de charge).

Enfin, de par son mode d'administration par voie IV et sa rapidité d'action évitant le recours à un antiagrégant de présentation orale par voie naso-gastrique dès lors que le recours à la voie orale n'est pas possible, KENGREXAL est susceptible d'avoir un impact positif sur l'organisation des soins en limitant les erreurs ou aléas résultant des manipulations des comprimés d'antiagrégants plaquettaires dans les rares situations requérant une intervention non programmée. Il n'est pas démontré que KENGREXAL réduise les actes de revascularisations par rapport au clopidogrel.

En conséquence, et compte-tenu de l'ensemble des données présentées, il ne peut être attendu d'impact de santé publique pour la spécialité KENGREXAL.

²⁹ Haut Conseil de la Santé Publique. Objectifs de santé publique Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 ; Propositions. Rapport. Avril 2010.

³⁰ Puymirat E, Blanchard D, Perier MC et al. Study design and baseline characteristics of the national observational study of diagnostic and interventional cardiac catheterization by the French Society of Cardiology. Am J Cardiol 2013;112:336-42.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KENGREXAL est faible, uniquement chez les patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence et pour qui l'administration orale d'un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ n'est pas faisable (patients qui ne peuvent avaler ou dont l'absorption digestive est fortement altérée).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « KENGREXAL, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du bénéfice modeste, uniquement observé dans l'étude PHOENIX, apporté par la stratégie cangrélor + clopidogrel + AAS en termes de réduction de la morbidité (efficacité sur les thromboses de stent) par rapport à l'association clopidogrel + AAS,
- des réserves émises quant à la démonstration et à la pertinence de ce bénéfice,
- du risque hémorragique plus important avec le cangrélor, et notamment du sur-risque d'hémorragies intracrâniennes suggéré par les études,

la Commission considère que KENGREXAL, antagonistes du récepteur P2Y₁₂ administré par voie intraveineuse, en association à l'aspirine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association clopidogrel per os et aspirine dans la prise en charge des patients devant bénéficier d'une angioplastie et ne pouvant pas recevoir un antagoniste du récepteur P2Y₁₂ par voie orale.

011.3 Population cible

La population cible de KENGREXAL est représentée par les patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence :

- pour qui l'administration orale d'un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ n'est pas faisable, à savoir les patients qui ne peuvent avaler (patients intubés ou sous sédation, dans un contexte tel que l'arrêt cardiaque ou le choc cardiogénique) et ceux dont l'absorption digestive est fortement altérée ;
- et qui n'ont pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y₁₂ avant cette intervention.

Il existe peu de données permettant d'estimer la population cible de KENGREXAL. Cette population est principalement représentée par les patients présentant un arrêt cardiaque ou un choc cardiogénique :

- selon un avis d'expert environ 30 000 à 50 000 morts subites surviendraient en France chaque année, avec au maximum 10% des patients qui seraient récupérés, après réanimation, soit 3 000 à 5 000 patients. Parmi eux, on estime (avis d'expert) qu'environ 2 000 patients seraient intubés ventilés et donc éligibles à un traitement par KENGREXAL en cas d'angioplastie ;
- selon les données de différentes études observationnelles, un choc cardiogénique compliquerait 4 à 8% des infarctus du myocarde³¹ dont on estime à environ 100 000 le nombre

³¹ Levy B., Boulain T., Kuteifan K. et al. Référentiel : Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte. Réanimation. 2014;235 :548-57.

annuel en France³². D'après un avis d'expert, seul un faible pourcentage des 4 000 à 8 000 patients avec choc cardiogénique seraient intubés ventilés et donc éligibles à un traitement par KENGREXAL en cours d'angioplastie. Cette population représenterait environ 2 000 patients par an.

A noter que parmi ces patients, la proportion de patients :

- naïve de traitement par inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂,
- et avec antécédent d'AIT ou d'AVC, chez qui KENGREXAL est contre-indiqué,

n'est pas quantifiable.

Au total, la population cible de KENGREXAL serait au maximum de 4 000 patients par an. Les données disponibles ne permettent pas de la quantifier précisément.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

³² HAS. Indicateurs Pour l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins Résultats nationaux « Prise en charge hospitalière de l'infarctus du myocarde ». Campagne 2015.