

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 janvier 2017

*Date d'examen par la Commission : 21 septembre 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 octobre 2016
a fait l'objet d'une audition le 11 janvier 2017.***ticagrélor****BRILIQUE 60 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 300 572 9 2)

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 300 573 0 8)

Boîte de 168 comprimés (CIP : 34009 300 573 1 5)

Boîte de 180 comprimés (CIP : 34009 300 573 2 2)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	B01AC24 (antithrombotiques, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire héparine exclue)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) et à haut risque de développer un événement athérothrombotique ».

SMR

Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale, en tant que traitement au long cours, au delà d'un an, chez des patients ayant des antécédents d'IDM et à haut risque de développer un événement athérothrombotique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 février 2016 BRILIQUE fait l'objet d'un PGR européen (cf. paragraphe 8.2.3)	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	
Classification ATC	2016 B B01 B01A B01AC B01AC24	Sang et organes hématopoïétiques Antithrombotiques Antithrombotiques Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue ticagrélor

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité BRILIQUE 60 mg, comprimés pelliculés sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **dans la « prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) et à haut risque de développer un événement athérothrombotique ».**

Le ticagrélor, principe actif de BRILIQUE, est un antiagrégant plaquettaire actif par voie orale de la classe des cyclopentyltriazolopyrimidines. Il s'agit d'un antagoniste sélectif et réversible du récepteur plaquettaire P2Y₁₂ à l'adénosine diphosphate (ADP) qui empêche l'activation et l'agrégation plaquettaire déclenchée par l'ADP.

BRILIQUE 90 mg, déjà disponible depuis 2012, est indiqué en prévention secondaire pendant les 12 premiers mois post-SCA en association à l'AAS (SMR important, ASMR IV en terme d'efficacité par rapport au clopidogrel)¹.

Ce nouveau dosage BRILIQUE 60 mg est indiqué en association à l'AAS à faible dose, **mais uniquement pour le traitement au long cours au delà d'un an** des patients ayant des antécédents d'IDM et à haut risque de développer un événement athérothrombotique.

D'après son RCP, « BRILIQUE 60 mg peut être initié sans interruption en continuité du traitement initial d'un an par BRILIQUE 90 mg ou par un autre inhibiteur du récepteur de l'ADP. Le traitement peut également être initié jusqu'à 2 ans après l'infarctus du myocarde ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédent par un inhibiteur de l'ADP ».

¹ Avis de la commission de la Transparence BRILIQUE 90 mg (inscription) - 7 décembre 2011 – HAS

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 (SCA) ou
- **des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) et à haut risque de développer un événement athérothrombotique.** »

04 POSOLOGIE

« **Posologie :**

Les patients sous BRILIQUE doivent également prendre une faible dose quotidienne d'AAS (75 à 150 mg) en traitement d'entretien, sauf contre-indication spécifique.

Syndromes coronaires aigus

Le traitement par BRILIQUE doit être initié à une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour. Le traitement par BRILIQUE 90 mg administré deux fois par jour est recommandé pendant 12 mois chez les patients ayant présenté un SCA, à moins que son arrêt soit cliniquement indiqué.

Antécédents d'infarctus du myocarde

BRILIQUE 60 mg administré deux fois par jour est la dose recommandée lorsque la prolongation du traitement est nécessaire chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde datant d'au moins un an et à haut risque de développer un événement athérothrombotique. Le traitement peut être initié sans interruption en continuité du traitement initial d'un an par BRILIQUE 90 mg ou par un autre inhibiteur du récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP) chez les patients ayant un SCA avec un haut risque de développer un événement athérothrombotique.

Le traitement peut également être initié jusqu'à 2 ans après l'infarctus du myocarde ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédent par un inhibiteur de l'ADP. Les données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de BRILIQUE au-delà d'une prolongation du traitement de 3 ans sont limitées.

Si un changement de traitement est nécessaire, la première dose de BRILIQUE doit être administrée dans les 24 heures suivant la dernière dose de l'autre antiagrégant plaquettaire.

Oublis de doses

Les oublis de doses doivent également être évités. En cas d'oubli d'une dose de BRILIQUE, le patient ne doit prendre qu'un seul comprimé, à l'heure de sa prise habituelle suivante (dose prévue suivant l'oubli).

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Le ticagrélor n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et donc son utilisation est contre-indiquée chez ces patients. Seules des informations limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement

posologique n'est recommandé, mais le ticagrélor doit être utilisé avec prudence. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du ticagrélor chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En prévention secondaire post-infarctus du myocarde, les recommandations françaises^{2,3} préconisent les stratégies d'utilisation des antiplaquettaires suivantes :

- Après un infarctus du myocarde (quelle que soit la technique de revascularisation) : bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + [clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10 mg) ou ticagrélor (180 mg/j)] pendant 1 an. L'association au prasugrel ou au ticagrélor est recommandée quand ces molécules ont été prescrites à la phase aiguë ;
- Puis l'aspirine sera poursuivie en monothérapie au long cours (75-160 mg/j).

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC)^{4,5}, endossées par la Société Française de Cardiologie, sur la durée du traitement antiagrégant plaquettaire après un IDM sont les suivantes :

- dans la prévention secondaire après un IDM ST- :
 - o Après la phase aiguë, l'aspirine au long cours à la dose de 75–100 mg/jour est recommandée (IA) ;
 - o Un inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ en association à l'aspirine est recommandée pour 12 mois sauf contre-indication telle qu'un risque élevé de saignements (IA) ;
 - o Une durée de traitement plus courte de 3-6 mois par un inhibiteur de P2Y₁₂ après la pose d'un stent actif pourra être envisagée pour les patients à haut risque hémorragique (IIbA) ;
 - o L'administration d'un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂ en association à l'aspirine au-delà d'un an peut être envisagée après évaluation attentive des risques ischémiques et hémorragiques du patient (IIbA).
- Dans la prévention secondaire après un IDM ST+ :
 - o une bithérapie antiplaquettaire par aspirine (75-100mg/jour) et inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ est préconisée jusqu'à 12 mois après l'IDM (minimum de 6 mois pour les patients avec stent actif et 1 mois pour ceux avec stent nu). Le ticagrélor et le prasugrel sont préférés par rapport au clopidogrel chez les patients pris en charge par ICP.
 - o L'AAS doit être maintenu en monothérapie à vie.

² Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) - Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de Bonne Pratique. Bon usage des agents antiplaquettaires. Recommandations. Juin 2012.

³ Mémo CNAMTs « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement (décembre 2013).

⁴ Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2012.

⁵ Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015.

En prévention secondaire post-IDM au-delà d'un an, bien que la monothérapie par aspirine soit actuellement le traitement recommandé (seul antiplaquettaire indiqué et remboursable en France dans cette indication), il persiste un besoin de disposer de traitements plus efficaces avec une tolérance satisfaisante compte tenu du risque de récurrence d'événements athérombotiques chez les patients traités.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le ticagrelor 60 mg est indiqué en association à un autre médicament antiplaquettaire, l'acide acétylsalicylique, qui utilisé en monothérapie représente le traitement de référence en prévention secondaire de l'IDM au long cours, au-delà de 1 an.

L'acide acétylsalicylique est le seul comparateur cliniquement pertinent à ce stade de la stratégie.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge oui / non
ASPEGIC/ KARDEGIC (Acide acétylsalicylique) et ses génériques Sanofi-Aventis	Oui	Prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose	-	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que les antiagrégants plaquettaires oraux suivants ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- ZONTIVITY (vorapaxar) : son SMR a été jugé insuffisant par la Commission en prévention secondaire post-infarctus du myocarde⁶ ;
- PLAVIX 75 mg (clopidogrel) : uniquement indiqué en association à l'AAS dans la prévention des événements athérombotiques pour une durée de traitement allant jusqu'à 12 mois. L'étude CHARISMA n'a pas mis en évidence de bénéfice à prolonger la double antiagrégation plaquettaire avec le clopidogrel au-delà de 12 mois par rapport au maintien de l'AAS seule actuellement recommandé.

► Conclusion

L'acide acétylsalicylique est le seul comparateur cliniquement pertinent.

⁶ Avis de la commission de la Transparence ZONTIVITY (demande d'inscription) - 18 novembre 2015 – HAS

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI /NON	Périmètre
Etats-Unis	Oui (03/09/2015)	BRILINTA is a P2Y12 platelet inhibitor indicated to reduce the rate of cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke in patients with acute coronary syndrome (ACS) or a history of myocardial infarction (MI). For at least the first 12 months following ACS, it is superior to clopidogrel. BRILINTA also reduces the rate of stent thrombosis in patients who have been stented for treatment of ACS.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI /NON	Périmètres
Etats-Unis	Oui	AMM
Canada	En cours	-
Australie	Non	-
Japon	Non	-
Autriche	Non	-
Belgique	En cours	-
Danemark	Non	-
Suède	En cours	-
Allemagne	En cours	-
Espagne	En cours	-
Royaume-Uni	Oui	-
Italie	En cours	-
Pays-Bas	Oui	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation du ticagrélor (BRILIQUE), en prévention des événements athérothrombotiques après un IDM, repose sur les résultats d'une étude clinique de phase III de supériorité (étude PEGASUS-TIMI 54) ayant comparé la bithérapie ticagrélor (60 mg et 90 mg) + aspirine à l'aspirine seule.

Au vu des résultats de l'étude PEGASUS-TIMI 54, le laboratoire a demandé l'AMM uniquement pour le dosage à 60 mg qui a été autorisé par l'EMA pour la prolongation de la bithérapie antiagrégante plaquettaire après un an en prévention secondaire post-infarctus. Seuls les résultats concernant la dose 60 mg sont ainsi détaillés dans l'avis ; les principaux résultats observés avec BRILIQUE 90 mg sont présentés à titre informatif.

08.1 Efficacité : étude PEGASUS-TIMI 54^{7,8,9}

8.1.1 Méthodologie

Type d'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée en trois bras parallèles, en double aveugle, double-placebo, comparative versus placebo.
Date et lieux de l'étude	Cette étude a été réalisée dans 1161 centres dans 31 pays, dont la France, entre octobre 2010 et décembre 2014.
Objectif de l'étude	Comparer l'effet d'un traitement prolongé par ticagrélor (90 mg et 60 mg) versus placebo, en association à l'aspirine à faible dose (75 à 150 mg par jour), sur le critère composite de survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un IDM ou d'un AVC chez des patients ayant des antécédents d'IDM et à haut risque de développer des événements athérothrombotiques.
Critères d'inclusion	- Patients âgés ≥ 50 ans; - Traitement en cours par aspirine bien toléré ; - Antécédent d'IDM spontané survenu 1 à 3 ans avant la randomisation; - A haut risque de développer un nouvel événement athérothrombotique, défini par la présence d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel : ▪ âge ≥ 65 ans, ▪ diabète type 2 sous traitement, ▪ 2^{ème} antécédent d'IDM de plus d'un an, ▪ atteinte coronarienne plurifonculaire, ▪ insuffisance rénale chronique non terminale (ClCr < 60 ml/min).
Principaux critères de non-inclusion	- Traitement planifié par antagoniste des récepteurs P2Y12 ; - Antécédent d'AVC ischémique ; - Nécessité d'un traitement au long cours par anticoagulant oral ou par une HBPM ; - Présence d'une diathèse hémorragique ou de troubles de la coagulation ; - Antécédent d'hémorragie intracrânienne, de tumeur du système nerveux central ou anomalie vasculaire intracrânienne, de chirurgie intracrânienne ou de la moelle épinière dans les 5 années précédentes, d'hémorragie gastro-intestinale dans les 6 derniers mois ou chirurgie majeure dans les 30 jours ; - Planification de revascularisation coronarienne, cérébrovasculaire ou artérielle périphérique ; - Traitement concomitant avec les inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP450 3A et les substrats du CYP450 3A avec faible index thérapeutique ; - Patient à risque de bradycardie sauf si porteur d'un pacemaker permanent ; - Pontage aorto-coronarien dans les 5 années précédentes sauf si le patient avait fait un IDM spontané consécutivement au pontage ; - Pathologie hépatique sévère, insuffisance rénale avec dialyse ou à risque d'y avoir recours.
Critère de jugement principal	Délai de survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un IDM ¹⁰ ou d'un AVC.
Critères secondaires d'efficacité	- Délai de survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ; - Délai de survenue d'un décès (toutes causes).

⁷ Bonaca MP et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared with Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. Am heart J.2014

⁸ Bonaca MP et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med.2015

⁹ Bonaca MP et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction : insights from PEGASUS-TIMI 54.European Heart Journal.2015

¹⁰ Selon la définition de Thygesen et al 2007.

Critères d'efficacité exploratoires	- Délai de survenue du premier de chaque événement du critère principal, pris individuellement (décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC) ; - Bénéfice clinique net (critère associant décès cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal et hémorragie majeure TIMI).
Critère principal de tolérance	Délai de survenue de la première hémorragie majeure selon la classification TIMI.
Groupes de traitement	Les patients étaient randomisés en 3 groupes de traitement (1:1:1) : - BRILIQUE 90 mg + aspirine 75-150 mg/j : 2 fois par jour - BRILIQUE 60 mg + aspirine 75-150 mg/j : 2 fois par jour - Placebo + aspirine 75-150 mg/j : 2 fois par jour Dans les situations où chez un patient déjà inclus, l'utilisation d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 était indiquée sur la base des recommandations médicales en vigueur (ex : SCA ou ICP), et que le clopidogrel était considéré comme un traitement adapté, alors le traitement reçu en aveugle était modifié (avec maintien du double aveugle) pour la durée de cette indication : - groupe ticagrélor + aspirine : ticagrélor 90 mg au lieu de ticagrélor 60 mg, - groupe aspirine : association clopidogrel 75mg/j à l'aspirine. Si l'utilisation en ouvert du clopidogrel ou d'un autre inhibiteur du récepteur P2Y12 (prasugrel) était considérée comme indispensable pendant l'étude (ex : SCA ou ICP), le traitement de l'étude était alors interrompu le temps de l'indication, mais devait être repris dès que ce traitement était arrêté.
Déroulement de l'étude	<pre> graph TD A["Patients âgés d'au moins 50 ans avec antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) datant de plus d'un an (1 à 3 ans avant randomisation) ET présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire additionnel *"] --> B["Randomisation double aveugle 1:1:1"] B --> C["BRILIQUE 90 mg x2/j + aspirine 75-150 mg/j"] B --> D["BRILIQUE 60 mg x2/j + aspirine 75-150 mg/j"] B --> E["Placebo + aspirine 75-150 mg/j"] C --> F["Suivi minimum de 12 mois: Visites tous les 4 mois pendant la 1ère année, puis tous les 6 mois"] D --> F E --> F </pre> * Age ≥ 65 ans, diabète nécessitant un traitement, antécédent de 2ème IDM, atteinte coronarienne plurifonctionnelle ou insuffisance rénale chronique non terminale
Population et périodes d'analyse	Population d'analyse : - Full Analysis Set (FAS) : patients randomisés ; - Population de tolérance : patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement et pour qui des données post-traitement étaient disponibles. Périodes d'analyse : - Période sous traitement : période entre la 1^{ère} dose administrée et 7 jours après la dernière dose (après un arrêt définitif). Les interruptions temporaires du traitement ≤ 7 jours sont incluses dans la période sous traitement. - Période hors traitement : ≥ 7 jours après la dernière dose.

Nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur les hypothèses d'une incidence moyenne de survenue du critère de jugement principal de 3,5% patient année, d'une période de recrutement de 24 mois et d'une durée de suivi de 14 mois. Un total de 1 360 événements était nécessaire afin d'obtenir une puissance de 90% pour démontrer une réduction du risque relatif de 20% avec ticagrélor 90 mg et une puissance de 83% pour démontrer une réduction du risque relatif de 19 % avec ticagrélor 60 mg, lorsque chaque dose a été comparée de manière indépendante et séparée au placebo. Un total de 21 000 patients a été jugé nécessaire pour observer 1 360 événements, avec 518 événements dans le groupe placebo, 425 dans le groupe ticagrélor 60 mg et 417 dans le groupe ticagrélor 90mg.
Analyse statistique	Le temps écoulé jusqu'à la survenue du premier événement du critère de jugement principal par groupe de traitement a été exprimé par des estimations de type Kaplan-Meier sur une incidence cumulée à 36 mois. Chaque dose de ticagrélor (90 mg et 60 mg) a été testée séparément <i>versus</i> placebo dans un modèle à risques proportionnels de Cox avec le groupe de traitement comme unique variable explicative. Les degrés de significativité, les intervalles de confiance (IC 95%) et les hazard ratios (HR) ont été calculés à partir de la statistique de Wald. Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour chaque dose de ticagrélor <i>versus</i> placebo selon un ordre hiérarchique prédéfini jusqu'à ce que la significativité ne soit plus atteinte. Afin de contrôler la multiplicité des comparaisons statistiques et l'inflation du risque α, l'approche de Haybittle-Peto a été appliquée. Le risque d'erreur α a été réparti entre les comparaisons de chaque dose de ticagrélor avec le placebo et a été établie à la valeur de 0,02598. Pour les deux critères de jugement secondaires, si les tests étaient significatifs sur le critère de jugement principal pour les deux dosages de ticagrélor, les deux doses étaient testées sur le 1^{er} critère secondaire (décès cardiovasculaire) à un risque alpha de 0,02478. Si un seul dosage était significatif sur le critère de jugement principal, ce dosage était testé avec un risque alpha de 0,02106. De même, pour le 2^{ème} critère secondaire. <pre> graph TD A["Supériorité sur le critère de jugement principal d'efficacité (FAS, pour <u>chaque dose</u> sur le placebo) $\alpha = 0,02598$"] --> B["Supériorité sur le 1^{er} critère secondaire d'efficacité : décès CV - Critère principal significatif pour <u>chaque dose</u> sur le placebo : $\alpha = 0,02478$ - Critère principal significatif que sur <u>une seule dose</u> : $\alpha = 0,02106$"] B --> C["Supériorité sur le 2^{ème} critère secondaire d'efficacité : décès toutes causes - 1^{er} critère secondaire significatif pour <u>chaque dose</u> sur le placebo : $\alpha = 0,02478$ - 1^{er} critère secondaire significatif que sur <u>une seule dose</u> : $\alpha = 0,02106$"] </pre> Conformément au plan d'analyse statistique, les autres critères ont été analysés sans correction pour multiplicité et à titre exploratoire. Des analyses de sensibilité pour l'analyse principale à titre exploratoire étaient prévues au protocole. Les analyses ont porté sur les événements validés par un comité d'adjudication. Analyse en sous-groupes A titre exploratoire, le protocole prévoyait des analyses descriptives (sans ajustement sur le risque α) en sous-groupes sur le critère principal selon les co-variables suivantes : caractéristiques des patients (âge, sexe, origine géographique, race, poids, IMC), antécédent d'IDM (temps entre l'IDM et la randomisation, type de l'IDM, si présence de plus d'un IDM avant la randomisation), fonction rénale, diabète, antécédent cardiaque (maladie coronarienne pluritronculaire, implantation de stent coronaire, type de stent,...), tabagisme, dose d'aspirine à la randomisation, temps depuis la dernière prise d'un inhibiteur de l'ADP.

8.1.2 Résultats

8.1.2.1 Population analysée

Un total de 21 162 patients a été randomisé (population FAS) et près de 99% ont complété l'étude jusqu'à la survenue de l'événement ou jusqu'à la date de fin d'étude, avec une répartition similaire entre les groupes de traitement.

Le taux de perdus de vue a été faible (<0,1%). Les violations majeures au protocole ont été similaires dans les groupes de traitement (environ 12,5%).

Tableau 1. Etude PEGASUS-TIMI 54 - effectifs des patients selon les populations d'analyse

	Ticagrélor 90 mg + AAS	Ticagrélor 60 mg + AAS	Placebo + AAS	Total
Patients randomisés (FAS), N	7 050	7 045	7 067	21 162
Population de tolérance, n (%)	6 988 (99,1%)	6 958 (98,8%)	6 996 (99,0%)	20 942 (99,0%)

Arrêts prématurés

Au total 27% des patients (n=5 728), ont arrêté prématurément et définitivement le traitement en cours d'étude. Ces arrêts ont été plus fréquents dans les groupes ticagrélor que placebo :

- 32,0% dans le groupe ticagrélor 90 mg,
- 28,7% dans le groupe ticagrélor 60 mg,
- 21,4% dans le groupe placebo (HR ticagrélor 60 mg versus placebo =1,4; IC_{95%}[1,3-1,5] ; différence absolue de -7,3%).

Le principal motif d'arrêt a été la survenue d'un événement indésirable (8,5% des patients du groupe placebo versus 16,1% des patients du groupe ticagrélor 60 mg).

Les différences observées entre les groupes ticagrélor et le groupe placebo ont été principalement dues aux saignements et aux dyspnées, plus fréquents dans les groupes ticagrélor.

Les arrêts temporaires de traitement ont également été plus fréquents dans les groupes ticagrélor que dans le groupe placebo. La survenue d'un événement indésirable (dont les saignements) a été le principal motif : 16,5% avec le ticagrélor 60 mg et 11,3% avec le placebo.

Caractéristiques démographiques (population FAS)

L'âge médian et moyen était de 65 ans, environ 45,5% avaient moins de 65 ans (44,6% dans le groupe placebo et 46,6% dans le groupe ticagrélor 60 mg) et 12% avaient plus de 75 ans. La majorité des patients étaient des hommes (76%), d'origine caucasienne (87%). Le poids moyen était d'environ 82 kg et 23% des patients avaient un poids <70 kg. L'IMC moyen était de 28,5, et 32,5% des patients avaient un IMC ≥ 30. Environ 17% des patients étaient fumeurs et 48% anciens fumeurs.

Antécédent d'IDM

Près de 54% des patients avaient eu un IDM de type ST + et 41% un IDM de type ST-. Cette information n'était pas connue dans près de 6% des cas.

Le délai moyen entre l'IDM qualifiant et la randomisation a été de 21,8 ± 7,6 mois (soit 1,7 an) avec :

- un délai ≥1 an et < 2 ans pour 61% des patients ;
- un délai ≥2 ans et < 3 ans pour 38% des patients.

Pour 0,6% de patients (n=117) ce délai était supérieur à 3 ans et 26 patients (0,1%) n'avaient pas d'antécédents d'IDM.

Ces proportions étaient similaires dans les différents groupes de traitement.

Facteurs de risque cardiovasculaires

La fréquence des facteurs de risques cardiovasculaires additionnels prédéfinis, en dehors de l'antécédent d'IDM, étaient similaires dans les différents groupes de traitement :

- 54% des patients avaient plus de 65 ans ;
- 28,5% avaient un diabète nécessitant un traitement ;

- 16,5% avaient un antécédent de 2^{ème} IDM ;
- 59% avaient une atteinte coronarienne pluritronculaire ;
- 5,9% avaient une insuffisance rénale chronique non terminale.

Au total, 48% des patients avaient au moins deux facteurs de risque athérothrombotique et 15% au moins 3 facteurs de risque. Il est à noter que 134 patients (0,6%) n'avaient pas de facteurs de risque à l'inclusion.

S'agissant des autres facteurs de risque cardiovasculaires, 20% des patients avaient une insuffisance cardiaque congestive, 77,5% étaient hypertendus, 77% avaient une hypercholestérolémie nécessitant un traitement, 83% avaient déjà eu une intervention coronaire percutanée et 80% une pose de stent (42% stent nu et 39% stent actif) et 4,6% avait eu un pontage aorto-coronarien dont 0,6% dans les 5 ans précédant la randomisation (critère d'exclusion).

Les patients avec un antécédent d'AVC ne pouvaient être inclus.

Exposition au traitement

La durée moyenne d'exposition a été plus faible dans les groupes ticagrélor en raison de la plus forte proportion d'arrêts de traitement prématurés permanents. Elle a été de 25,3 mois dans le groupe ticagrélor 60 mg et de 27,3 mois dans le groupe placebo.

Près de 79% des patients du groupe ticagrélor 60 mg et 86% du groupe placebo ont été exposés au traitement au moins 12 mois au traitement, avec respectivement 23% et 24,5% exposés respectivement à 36 mois de traitement.

La durée médiane de suivi a été de 33 mois (IQR 28-37 mois).

La proportion de patients pour lesquels le traitement à l'étude a été modifié en raison d'une indication nécessitant l'utilisation d'un inhibiteur des récepteurs P2Y12 a été de 3,6% dans le groupe ticagrélor 60 mg et de 4,3% dans le groupe placebo.

Traitement antiagrégant antérieur (population FAS)

Près de 99,8% des patients randomisés dans l'étude étaient traités par de l'aspirine à l'inclusion et 96% dans la fenêtre de dose du protocole (75 – 150 mg par jour).

Environ 89% des patients avaient déjà été traités par inhibiteur du récepteur P2Y12 avant ou au moment de la randomisation. La plupart des patients avaient reçu du clopidogrel (84%) et peu de patients du ticagrélor (0,4%), du prasugrel (4%) ou de la ticlopidine (0,5%).

La dernière dose de l'inhibiteur du récepteur P2Y12 avait été prise :

- moins de 7 jours avant la randomisation pour 25,8% des patients (0,2% prenaient du ticagrélor, 1,8% du prasugrel et 24,0% du clopidogrel) ;
- dans les 8 à 90 jours pour 17,7% des patients ;
- dans les 3 à 12 mois pour 21,5% des patients ;
- et plus de 12 mois avant la randomisation pour 23,5% des patients.

Traitements concomitants (population FAS)

Environ 13% des patients ont pris du clopidogrel en cours d'étude (en dehors du schéma modifié autorisé), 11% une héparine, 2% un AOD et 2,6% un AVK. Il n'y a pas de précision dans le protocole sur le moment et la durée de prise de ces traitements.

8.1.2.2 Critère de jugement principal d'efficacité

A 36 mois, chacune des deux doses de ticagrélor a été supérieure au placebo sur le critère principal combiné qui était le délai de survenu d'un décès cardiovasculaire, d'un IDM ou d'un AVC dans la population FAS. Toutefois, compte tenu du fait que seul le dosage à 60 mg soit autorisé pour la poursuite du traitement au-delà de 1 an, seules les données concernant cette dose seront présentées ci-après.

Ainsi, pour le critère de jugement principal, la différence absolue avec le placebo a été de 1,27% (7,8% dans le groupe ticagrélor 60 mg contre 9,0% dans le groupe placebo ; HR=0,84 ; IC95% [0,74-0,95]).

Ces résultats ont été confortés par une analyse exploratoire dans la population de tolérance (6,8% versus 8,4% ; HR=0,78 ; IC95% [0,68-0,90]).

Ces résultats ont été principalement portés par une réduction des IDM, notamment les IDM spontanés de type I (76% des IDM survenus).

Tableau 2. Etude PEGASUS-TIMI 54 – résultats sur le critère principal d'efficacité (population FAS, analyse de Kaplan-Meier à 36 mois)

Critère	Ticagrélor 90 mg + AAS N = 7 050			Ticagrélor 60 mg + AAS N = 7 045			Placebo + AAS N = 7 067	
	n (%)	KM%	HR (IC95%)	n (%)	KM%	HR (IC95%)	n (%)	KM%
Critère de jugement principal								
Décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal	493 (7,0)	7,8	0,85 (0,75–0,96) p = 0,008	487 (6,9)	7,8	0,84 (0,74-0,95) p = 0,004	578 (8,2)	9,0
Chacun des critères du critère de jugement principal								
Décès CV	182 (2,6)	2,9	0,87 (0,71–1,06)	174 (2,5)	2,9	0,83 (0,68-1,01)	210 (3,0)	3,4
IDM non fatal	275 (3,9)	4,4	0,81 (0,69–0,95)	285 (4,0)	4,5	0,84 (0,72-0,98)	338 (4,8)	5,2
AVC non fatal	100 (1,4)	1,6	0,82 (0,63–1,07)	91 (1,3)	1,5	0,75 (0,57-0,98)	122 (1,7)	1,9

Source : rapport d'étude ; $p < 0,02598$: indique une significativité statistique.

A noter qu'au cours de la période de suivi après l'arrêt du traitement, un événement du critère de jugement principal est survenu chez 14, 17, et 10 patients dans les groupes ticagrélor 90 mg, ticagrélor 60 mg and placebo respectivement.

8.1.2.3 Critères secondaires d'efficacité prévus dans la procédure hiérarchique

La supériorité sur le critère de jugement principal ayant été démontrée, l'analyse de la supériorité sur le 1^{er} critère secondaire d'efficacité (décès cardiovasculaires) a été testée conformément à la procédure hiérarchisée prévue. Cette seconde analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse sur le 2^{ème} critère secondaire (décès toutes causes) présenté ci-après est à prendre en considération à titre exploratoire.

Décès cardiovasculaires

A 36 mois, la supériorité du ticagrélor 60 mg *versus* placebo sur la réduction des décès cardiovasculaires n'a pas été démontrée (population FAS). Il a été observé numériquement moins de décès cardiovasculaires dans le groupe ticagrélor 60 mg que dans le groupe placebo, mais cette différence n'a pas été statistiquement significative.

Décès toutes causes

La supériorité du ticagrélor 60 mg *versus* placebo sur les décès toutes causes n'a pas été démontrée.

Tableau 3. Etude PEGASUS-TIMI 54 - résultats pour les critères secondaires d'efficacité (population FAS)

Critère	Ticagrélor 90 mg N = 7 050			Ticagrélor 60 mg N = 7 045			Placebo N = 7 067	
	n (%)	KM%	HR (IC95%)	n (%)	KM%	HR (IC95%)	n (%)	KM%
Décès d'origine cardiovasculaire	182 (2,6)	2,9	0,87 (0,71–1,06) p = 0,155 (NS)	174 (2,5)	2,9	0,83 (0,68–1,01) p = 0,068 (NS)	210 (3,0)	3,4
Décès toutes causes	326 (4,6)	5,1	1,00 (0,86–1,16) p = 0,985*	289 (4,1)	4,7	0,89 (0,76–1,04) p = 0,135*	326 (4,6)	5,2

Source : rapport d'étude ; p<0,02478 : indique une significativité statistique ; * : indique une valeur de p nominale (non ajusté sur le risque alpha)

8.1.2.4 Analyse du critère principal dans les sous-groupes

Compte tenu de l'absence de stratification selon les sous-groupes et de prise en compte de l'inflation du risque alpha, les résultats ont une valeur exploratoire.

Ces analyses en sous-groupes n'ont pas mis en évidence d'interaction (p>0,05) entre l'efficacité du traitement et les différentes variables évaluées, notamment l'âge, le type d'IDM initial, la présence d'un diabète, la dose d'aspirine, l'ancienneté de l'IDM ou le délai d'arrêt du traitement par inhibiteur des récepteurs P2Y12 avant randomisation. Les résultats dans les populations retenues dans l'AMM sont présentés ci-après :

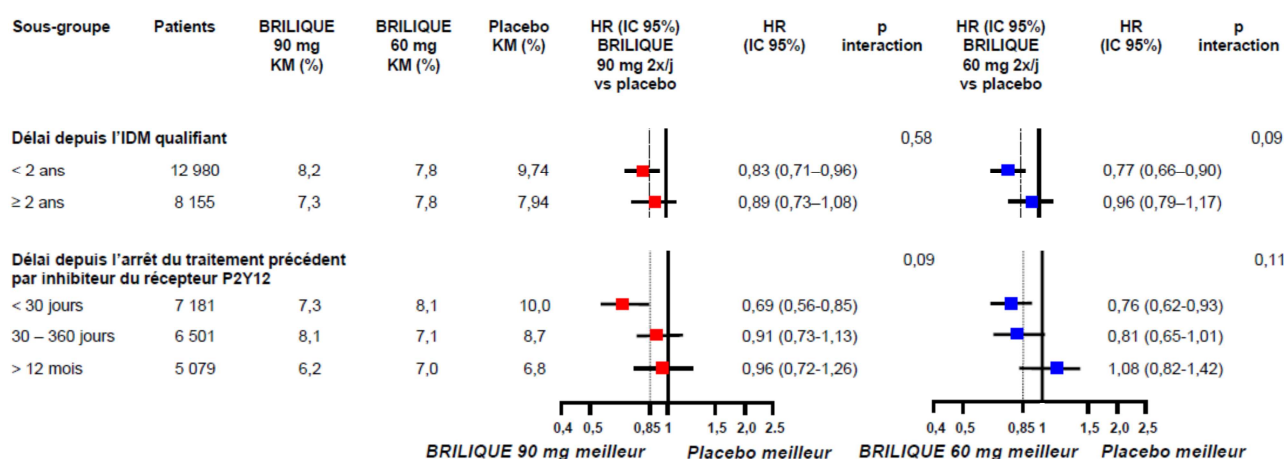


Figure 1 : Critère principal d'efficacité en fonction du délai depuis l'IDM et depuis l'arrêt du traitement par inhibiteur du récepteur P2Y12 (population FAS)

8.1.2.5 Bénéfice clinique net

Le bénéfice clinique net, tel que prévu au protocole, a été estimé à partir d'un critère combiné associant décès cardiovasculaires, IDM, AVC (critère principal) et saignements majeurs TIMI. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes de traitement. Un résultat similaire a également été observé dans la population de tolérance durant la période sous traitement.

Tableau 4. Etude PEGASUS-TIMI 54 - Estimation du bénéfice clinique net (population FAS)

	Ticagrélor 90 mg + AAS N = 7 050			Ticagrélor 60 mg+ AAS N = 7 045			Placebo + AAS N = 7 067	
	n	KM%	HR (IC95%)	n	KM%	HR (IC95%)	n	KM%
Bénéfice clinique net (décès CV, IDM, AVC, saignement majeur TIMI)	618	9,8	1,0 (0,90–1,12) p = 0,96*	585	9,3	0,95 (0,85–1,06) p = 0,34*	618	9,6

Source : rapport d'étude ; * : indique une valeur de p nominale (non ajusté sur le risque alpha)

8.1.2.6 Analyses post-hoc dans la sous-population de l'AMM

Le laboratoire a présenté des analyses post-hoc portant sur la population ciblée par l'AMM, définie à postériori et restreinte par rapport à la population évaluée dans l'étude, à savoir les patients pour lesquels le délai d'arrêt de l'inhibiteur de l'ADP était < 1 an OU dont l'IDM était survenu dans les 2 ans. En raison de leur faible niveau de preuves, les résultats de ces analyses n'ont pas été pris en compte dans l'avis de transparence.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude PEGASUS-TIMI 54

Au cours de l'étude PEGASUS-TIMI 54, l'exposition totale médiane au ticagrélor 60 mg a été de 29,4 mois et celle au placebo de 30,4 mois.

L'incidence des événements indésirables (EI), incluant les saignements, a été plus élevée sous ticagrélor que sous placebo (cf. Tableau 6). Les EI les plus fréquemment observés ($\geq 5\%$) sous ticagrélor 60 mg ont été les dyspnées, les épistaxis, les ecchymoses et les contusions, tous plus fréquents sous ticagrélor que sous placebo.

Les arrêts permanents de traitement liés à un EI ont été nettement plus fréquents dans le groupe ticagrélor que dans le groupe placebo : 18,7% sous ticagrélor 90 mg, 16,1% sous ticagrélor 60 mg et 8,5% sous placebo.

Les EI d'issue fatale les plus fréquents ont été les morts cardiaques subites et les IDM.

Tableau 5. Etude PEGASUS-TIMI 54 - Evénements indésirables durant la période sous traitement (population de tolérance)

Catégorie d'événement indésirable (incluant les saignements)	Ticagrélor 60 mg + AASN = 6958 n (%)	Placebo + AAS N = 6996 n (%)
EI	5268 (75,7)	4837 (69,1)
EI grave	1499 (21,5)	1511 (21,6)
Décès	149 (2,1)	203 (2,9)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	1117 (16,1)	596 (8,5)
dont EI graves	255 (3,7)	211 (3,0)

Risque hémorragique (critère principal de tolérance)

Dans l'ensemble, les événements hémorragiques ont été plus fréquents sous ticagrélor que sous placebo. Les hémorragies les plus fréquentes ($\geq 2\%$) sous ticagrélor et survenues plus fréquemment que sous placebo ont été les épistaxis, les contusions, les hématomes spontanés, les hématomes traumatiques et les ecchymoses.

Le critère principal de tolérance était le délai de survenue d'un saignement majeur selon la classification TIMI¹¹, durant la période sous traitement. Ce critère ne faisait pas partie de la procédure hiérarchique séquentielle préétablie dans le protocole.

Après 36 mois, il a été observé moins d'hémorragies TIMI majeures sous placebo que sous ticagrélor, avec une différence absolue entre les groupes de 1,2% pour le ticagrélor 60 mg et de

¹¹ Définition d'un saignement majeur selon TIMI : saignement fatal (événement hémorragique conduisant au décès dans les 7 jours) et/ou saignement intracrânien et/ou autres critères de saignements majeurs: signes cliniquement manifeste d'une hémorragie associés à une baisse de l'hémoglobine $\geq 5\text{g/dl}$, ou bien lorsque le dosage de l'Hb n'est pas disponible, à une baisse de l'hématocrite $\geq 15\%$.

1,5% pour le ticagrélor 90 mg. Elles ont principalement été spontanées (1,7% sous ticagrélor 60 mg et 0,7% sous placebo) et de localisation gastro-intestinale.

Il a été observé un taux d'hémorragie intracrânienne de 0,6% sous ticagrélor 60 mg/AAS et de 0,5% sous aspirine seule. Le taux de survenue des hémorragies fatales¹² a été similaire (0,3%) dans ces deux groupes et principalement de localisation intracrânienne (n=6/11 dans le groupe ticagrélor 60 mg et n=5/12 dans le groupe placebo).

Le risque plus élevé d'hémorragies TIMI majeures observé sous ticagrélor 60 mg a été principalement lié aux autres types d'hémorragies majeures, notamment celles d'origine gastro-intestinale.

La survenue plus fréquente d'hémorragies sous ticagrélor 60 mg que sous placebo a conduit à une fréquence plus élevée de transfusions (3,1% versus 1,7%) et d'hospitalisations pour saignements (3,1% versus 1,6%) dans le groupe ticagrélor 60 mg.

Tableau 6. Analyse des saignements selon la définition TIMI, estimations de Kaplan-Meier à 36 mois (période sous traitement, population de tolérance)

Caractéristiques	Ticagrélor 60 mg + AAS N = 6958		Placebo + AAS N = 6996		Ticagrélor 60 mg + AAS versus AAS HR (IC95%)
	n (%)	KM%	n (%)	KM%	
TIMI majeurs	115 (1,7)	2,3	54 (0,8)	1,1	2,32 (1,68-3,21) p < 0,0001*
Fatals	11 (0,2)	0,3	12 (0,2)	0,3	1,00 (0,44-2,27)
Intracrâniens	28 (0,4)	0,6	23 (0,3)	0,5	1,33 (0,77-2,31)
Autres TIMI majeurs	83 (1,2)	1,6	25 (0,4)	0,5	3,61 (2,31-5,65)
TIMI majeurs ou mineurs¹³	168 (2,4)	3,4	72 (1,0)	1,4	2,54 (1,93-3,35) p<0,0001

Source : rapport d'étude ; * : indique une valeur de p nominale (non ajusté sur le risque alpha)

Des résultats similaires ont été observés quand la définition PLATO était retenue, avec néanmoins une différence plus importante en faveur du placebo (majeurs PLATO : 1,4% sous placebo versus 3,5% sous ticagrélor 60 mg).

¹² Définies par une hémorragie ayant conduit au décès dans les 7 jours suivant sa survenue.

¹³ Définition d'un saignement mineur selon TIMI : tout signe cliniquement manifeste d'une hémorragie (y compris l'imagerie) associée à une baisse de hémoglobine de 3 à <5 g/dL (ou, lorsque le dosage de l'Hb n'est pas disponible, à une chute de l'hématocrite de 9 à <15%).

Analyses en sous-groupes

D'après les analyses en sous-groupes réalisées à titre exploratoire, le risque d'hémorragies majeures a été homogène dans les différents sous-groupes. Aucun test d'interaction ne s'est révélé significatif au seuil de 0,05. Les résultats dans les populations retenues dans l'AMM sont présentés ci-après :

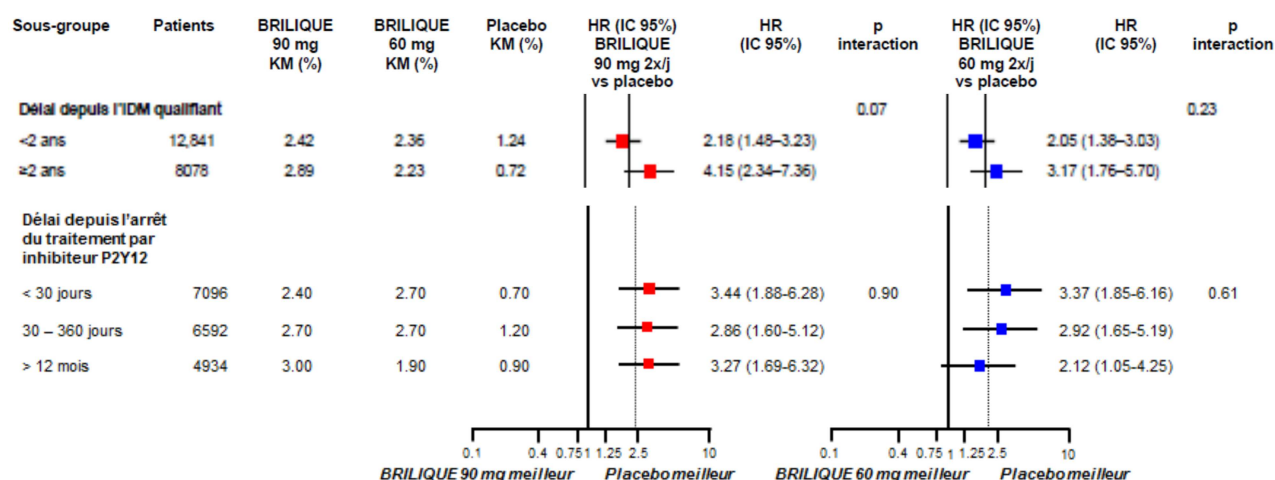


Figure 2 : Analyse des saignements TIMI majeurs en fonction du délai depuis l'IDM et depuis l'arrêt du traitement par inhibiteur du récepteur P2Y12 (population FAS)

Hémorragies ayant conduit à l'arrêt du traitement

Les hémorragies ayant entraîné un arrêt permanent de traitement ont été plus fréquentes sous ticagrélor (5,1% dans le groupe ticagrélor 60 mg et 1,3% dans le groupe ticagrélor). Il s'agissait principalement d'ecchymoses (0,8% sous ticagrélor 60 mg versus 0,1% sous placebo), d'épistaxis (0,7% versus 0,2%) et d'hématomes spontanés (0,6% versus 0%). Ces arrêts étaient plus précoces dans le groupe ticagrélor 60 mg que le groupe placebo, avec un temps médian de sortie d'étude de 156 jours et 344 jours respectivement.

Selon la classification TIMI, ces hémorragies étaient majoritairement mineures ou nécessitant une attention médicale.

Tableau 7. Evénements hémorragiques selon chaque catégorie – période sous traitement (population de tolérance)

Catégorie	Ticagrélor 60 mg + AAS N = 6958 N (%)	Placebo + AAS N = 6996 n (%)
Hémorragies	2028 (29,1)	807 (11,5)
Hémorragies nécessitant l'arrêt du traitement	355 (5,1)	88 (1,3)
Hémorragies nécessitant une hospitalisation	216 (3,1)	113 (1,6)
Hémorragies nécessitant une transfusion	213 (3,1)	116 (1,7)

Evénements indésirables d'intérêt particulier

Des événements d'intérêt particulier ont été identifiés à partir des études antérieures ayant évalué BRILIQUE 90 mg, en particulier l'étude PLATO. Il s'agit notamment, en dehors des saignements, des dyspnées, de bradyarythmies, des augmentations de la créatinine sérique et de l'hyperuricémie.

Dyspnées

Les dyspnées ont été plus fréquemment observées sous ticagrélor 60 mg que sous placebo (14,2% versus 5,5%), notamment celles ayant conduit à l'arrêt prématuré de l'étude (4% versus 0,7%). Comme dans l'étude PLATO, les cas de dyspnée rapportés ont été le plus souvent d'intensité légère à modérée. Le temps moyen de survenue d'une dyspnée a été plus court dans le groupe ticagrélor 60 mg que dans le groupe placebo (168 jours versus 327 jours).

Bradyarythmies

Les événements bradyarythmiques (bradycardies, bradycardies sinusales, blocs atrioventriculaire de premier degré) ont été observés en proportions similaires entre le ticagrélor 60 mg et le placebo (1,7% versus 1,5%). Les EI pouvant être des symptômes de bradyarythmie (vertiges, hypotension, syncopes) ont été plus fréquents avec le ticagrélor qu'avec le placebo (8,4% versus 7,4%).

Insuffisance rénale / augmentation de la créatinine sérique

Les EI rénaux ont été rapportés par 2,5% des patients du groupe ticagrélor 60 mg versus 2,3% du groupe placebo. Les plus fréquents ont été l'augmentation de la créatinine sérique, les insuffisances rénales aiguës, les insuffisances rénales, les protéinuries et la détérioration rénale. Une augmentation de la créatininémie entre 30 et 100 % ainsi qu'une diminution de plus de 30 % du débit de filtration glomérulaire a été plus fréquemment observée sous ticagrélor que sous placebo.

Goutte / hyperuricémie

Des taux sériques d'acide urique au-dessus de la normale ont été plus fréquemment observés sous ticagrélor 60 mg que sous placebo (8,8% versus 5,5%). Une augmentation transitoire de l'uricémie moyenne de 5,6 % a été observée sous ticagrélor 60 mg, comparativement à une diminution de 1,5 % dans le groupe placebo.

Les gouttes et les arthrites goutteuses sont survenues chez 1,5% des patients recevant le ticagrélor 60 mg versus 1,1% des patients sous placebo. Aucune néphropathie d'urate et aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude. Les arrêts de traitement lié à ces EI ont été similaires entre le ticagrélor et le placebo.

8.2.2 Autres données du RCP

Parmi les **contre-indications** : antécédents d'hémorragies intracrâniennes et insuffisance hépatique sévère.

Parmi les **mis en garde spéciales et précautions d'emploi**

- Patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique : les patients ayant des antécédents d'IDM avec AVC ischémique n'ont pas été inclus dans PEGASUS-TIMI 54. En l'absence de données, la prolongation du traitement au-delà d'un an chez ces patients n'est pas recommandée ;
- Patients présentant un risque de bradycardies : des pauses ventriculaires essentiellement asymptomatiques ayant été observées dans une étude clinique antérieure, les patients avec un risque accru de bradycardie (par exemple, patients ayant un syndrome de dysfonctionnement sinusal ne portant pas de pacemaker, un bloc auriculoventriculaire du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré ou une syncope liée à une bradycardie) ont été exclus des études principales évaluant l'efficacité et la tolérance du ticagrélor. Par conséquent, en raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation du ticagrélor chez ces patients. De plus, le ticagrélor doit être administré avec précaution en cas d'association à des médicaments connus pour induire des bradycardies.
- Dyspnée : une dyspnée a été rapportée chez des patients traités par le ticagrélor. Les dyspnées sont généralement d'intensité légère à modérée et disparaissent souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme/une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) peuvent avoir une augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous ticagrélor. Le ticagrélor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et /ou de BPCO. Le mécanisme n'a

pas été élucidé. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si celle-ci est mal tolérée, le traitement par ticagrélor doit être interrompu.

- Elévation de la créatinine : la créatininémie peut augmenter pendant le traitement avec ticagrélor. Le mécanisme n'a pas été élucidé. La fonction rénale doit être évaluée selon les pratiques médicales de routine. Chez les patients ayant présenté un SCA, il est recommandé d'évaluer également la fonction rénale un mois après l'initiation du traitement par ticagrélor, avec une attention particulière pour les patients ≥ 75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (ARA).
- Augmentation de l'uricémie : une hyperuricémie peut survenir au cours du traitement par ticagrélor. La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents d'hyperuricémie ou d'arthrite goutteuse. Par mesure de précaution, l'utilisation du ticagrélor chez les patients avec une néphropathie uricémique est déconseillée.

8.2.3 Données issues des PSUR

BRILIQUE est commercialisé depuis décembre 2010 en Europe dans l'indication « BRILIQUE en association avec l'acide acétylsalicylique est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) ». Le nombre de patients exposés au ticagrélor depuis sa commercialisation et jusqu'à décembre 2014 a été estimé à 797 200 patient/année.

Le laboratoire a présenté les données internationales de pharmacovigilance issues des cinq derniers PSUR/PBRR couvrant la période du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2014.

Les événements indésirables suivants ont fait l'objet d'une surveillance particulière : hémorragie intracrânienne, autres saignements en dehors des hémorragies cérébrales, dyspnée, anaphylaxie, bradyarythmie (non listée dans le RCP), insuffisance rénale (non listée dans le RCP), atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, goutte/arthropathie goutteuse, néphropathie urique et insuffisance respiratoire.

L'analyse de ces données a conduit à l'ajout de l'effet indésirable « hypersensibilité (incluant l'angioedème) » dans le RCP.

8.2.4 Données issues du PGR européen

Les principaux risques identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR sont les suivants :

- **Risques identifiés importants**
 - Augmentation du risque de saignement,
 - Dyspnée,
 - Interactions médicamenteuses.
- **Risques potentiel importants**
 - Insuffisance rénale,
 - Goutte/arthropathie goutteuse,
 - Bradyarythmie.
- **Informations manquantes importantes**
 - Utilisation chez les patients atteints de troubles hépatiques modérés à sévère,
 - Utilisation au-delà d'un an (Utilisation hors AMM),
 - Utilisation chez la femme enceinte ou durant l'allaitement,
 - Utilisation chez l'enfant,
 - Utilisation chez les patients ayant un risque accru de saignements (patient ayant un saignement en cours, antécédents d'hémorragie intracrânienne (HIC), antécédent d'hémorragie gastro-intestinale dans les 6 derniers mois, intervention chirurgicale majeure dans les 30 derniers jours, thrombopénie ou anémie significative, prise concomitante

- d'anticoagulants oraux et/ou de fibrinolytiques dans les 24 heures précédant la prise de BRILIQUE, prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- Pour l'étude PEGASUS-TIMI 54 : patients ayant présentés un infarctus ≥ 12 mois et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébrale ischémique ou d'autres antécédents associés à une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne.

08.3 Résumé & discussion

Une étude randomisée en double-aveugle (PEGASUS-TIMI 54) a évalué le ticagrélor 60 et 90 mg associé à l'aspirine faible dose comparativement à l'aspirine en monothérapie chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde de plus d'un an et à haut risque de développer un événement athérothrombotique.

Les patients inclus devaient avoir eu un infarctus du myocarde 1 à 3 ans avant la randomisation, présenter au moins un des facteurs de risque d'athérothrombose additionnels prédéfinis (âge ≥ 65 ans, diabète nécessitant un traitement, un second infarctus du myocarde précédent, signes de coronaropathie multitrunculaire ou insuffisance rénale chronique non au stade terminal) et être traités par aspirine.

Au total, 21 162 patients ont été randomisés pour recevoir 2 fois/jour du ticagrélor 60 mg, du ticagrélor 90 mg ou du placebo, en association à une faible dose d'aspirine (75-150 mg).

Dans cette étude le ticagrélor 60 mg est apparu aussi efficace que le ticagrélor 90 mg mais a été associé à un moindre risque hémorragique, conduisant le laboratoire à ne demander l'AMM que pour le plus faible dosage.

A 36 mois, le ticagrélor 60 mg a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal (délai de survenue du premier événement : décès cardiovasculaire, IDM ou AVC) : 7,8% dans le groupe ticagrélor 60 mg versus 9,0% dans le groupe placebo (soit une réduction relative de 16% et une réduction absolue de 1,27%). Il n'a pas été démontré de différence sur la mortalité cardiovasculaire ni sur la mortalité toutes causes.

Ces résultats ont été observés en association à l'aspirine et en plus des traitements habituels. La durée moyenne de traitement a été de 25,3 mois dans le groupe ticagrélor 60 mg et de 27,3 mois dans le groupe placebo.

La fréquence des événements hémorragiques a été supérieure dans le groupe ticagrélor 60 mg par rapport au placebo (différence absolue de 17,6%), notamment celle des hémorragies majeures.

A 36 mois la fréquence des hémorragies majeures TIMI a été de 2,3% sous ticagrélor 60 mg versus 1,1% sous placebo (soit une augmentation relative de 132% et une augmentation absolue de 1,2%). L'incidence des hémorragies intracrâniennes a été de 0,6% sous ticagrélor 60 mg et de 0,5% sous placebo, celle des hémorragies fatales de 0,3% dans chacun des groupes.

Le ticagrélor 60 mg a également été associé à un risque nettement supérieur de dyspnée (14,2% versus 5,5%) et d'augmentation de l'uricémie (8,8% contre 5,5%) par rapport au placebo, comme cela avait déjà été observé lors de l'étude PLATO.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre le ticagrélor 60 mg et le placebo sur le bénéfice clinique net, estimé à partir du critère associant décès cardiovasculaire, IDM, AVC et saignements TIMI majeurs.

Des taux particulièrement élevés d'arrêts prématurés de traitement ont été observés dans cette étude : 28,7% dans le groupe ticagrélor 60 mg et 21,4% dans le groupe placebo, soit un taux 30% supérieur sous ticagrélor 60 mg. La survenue d'un événement indésirable a été le principal motif d'arrêt, ayant concerné 16,1% des patients du groupe ticagrélor 60 mg contre 8,5% des patients du groupe placebo. Cette différence est principalement due aux arrêts liés aux saignements (5,1% versus 1,3%) et aux dyspnées (4,0% versus 0,7%), plus fréquents dans les groupes ticagrélor 60 mg.

Le RCP précise que le taux d'arrêt du traitement avec le ticagrélor 60 mg en raison de saignements et de dyspnées était supérieur chez les patients âgés de plus de 75 ans (42%) que chez les patients plus jeunes (entre 23 et 31%), avec une différence versus placebo supérieure à 10% (42% versus 29%) chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Les résultats des nombreuses analyses en sous-groupes, prévues au protocole et réalisées à titre exploratoire, ont été globalement homogènes avec ceux de la population globale (pas d'interaction mise en évidence).

Cependant, en raison de l'hétérogénéité des patients inclus, l'EMA a cherché à identifier des populations qui pourraient tirer un bénéfice de cette bithérapie au long cours.

Sur la base de ces résultats et d'analyses complémentaires post-hoc, le bénéfice/risque du ticagrélor dans certaines sous-populations a été discuté, en particulier pour les patients les plus à distance de l'IDM ou du traitement initial par inhibiteur de l'ADP pour lesquels les résultats suggéraient l'absence de bénéfice du ticagrélor par rapport au placebo. Après analyse des données disponibles, l'EMA a décidé de restreindre la population de l'AMM par rapport à celle incluse dans l'étude, à savoir de n'autoriser l'instauration d'un traitement par BRILIQUE 60 mg que jusqu'à 2 ans après l'IDM ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédent par un inhibiteur de l'ADP. Le RCP précise *« qu'aucun bénéfice n'avait été mis en évidence (aucune réduction du critère composite principal de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC, mais une augmentation des saignements majeurs) quand le ticagrélor 60 mg administré deux fois par jour avait été débuté chez des patients cliniquement stables deux ans après leur infarctus du myocarde, ou plus d'un an après avoir arrêté leur précédent traitement par un inhibiteur du récepteur de l'ADP »*.

Au vu des résultats dans les sous-groupes retenus par l'AMM dont le niveau de preuve n'est pas optimal, et en l'absence de démonstration d'un bénéfice clinique net en faveur du ticagrélor, il ne peut être exclu que le gain observé en termes d'efficacité soit totalement contrebalancé par des effets délétères de même importance clinique, en particulier les hémorragies majeures.

De plus, la question de la transposabilité des résultats de cette étude à une population plus à risque d'événements ischémiques ou hémorragiques se pose. Cette étude n'a notamment pas inclus de patients ayant un antécédent d'AVC ischémique ou à risque de bradycardie et seuls 12% étaient âgés de plus de 75 ans (population avec plus de comorbidités et polymédicamentée). L'altération de la fraction d'éjection ventriculaire (FEVG), bien qu'étant un des facteurs majeurs de mauvais pronostic après un IDM, ne faisait pas partie des facteurs de risque prédéfinis pour l'inclusion des patients. La Commission souhaite également souligner que la population validée par l'AMM ne constitue qu'un sous-groupe (environ 76%) de la population globale de l'étude.

08.4 Programme d'études

Lors de l'inscription de BRILIQUE 90 mg en 2011, la commission de la Transparence avait demandé des données complémentaires en conditions réelles d'utilisation afin de comparer après un an minimum de suivi la fréquence des événements graves (décès, décès cardiovasculaires, IDM, AVC, saignements) chez les patients traités par ticagrélor versus les autres traitements antiagrégants plaquettaires. Deux études sont actuellement en cours : **l'étude cas-cohorte AReMIS (Antiplatelet and Recurrent Myocardial Infarction Study)** et **l'étude de cohorte SPACE-AA (Secondary Prevention of Acute Coronary Events with Antiplatelet Agents)**. Leurs résultats sont attendus en 2016.

Le laboratoire a également mis en place les études cliniques suivantes :

- **L'étude SOCRATES** évaluant l'efficacité du ticagrélor 90 mg chez les patients ayant des antécédents d'AVC. L'objectif n'a pas été atteint sur le critère de jugement principal.
- **L'étude EUCLID** évaluant l'efficacité du ticagrélor 90 mg versus clopidogrel chez les patients atteint d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- **L'étude THEMIS** évaluant l'efficacité du ticagrélor 60 mg versus placebo chez les patients présentant un diabète de type 2.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement antithrombotique est indispensable pour prévenir des complications athérothrombotiques. En relais de la bithérapie antiplaquettaire initiale, la monothérapie par aspirine est actuellement le traitement de référence en prévention secondaire après un infarctus du myocarde.

Place dans la stratégie thérapeutique

Dans l'étude PEGASUS-TIMI, réalisée chez des patients ayant un antécédent d'IDM datant de 1 à 3 ans et considérés à haut risque d'événement athérothrombotique¹⁴, l'intérêt de la poursuite au-delà d'un an d'une double antiagrégation plaquettaire par l'association de ticagrélor 60 mg et d'aspirine par rapport à l'aspirine seule n'est pas démontré. L'ajout du ticagrélor 60 mg à l'aspirine a permis une réduction modeste des événements ischémiques majeurs, sans différence sur la mortalité et au prix d'une augmentation du risque hémorragique et de dyspnée. En l'absence de bénéfice clinique net mis en évidence, le bénéfice modeste observé en termes d'efficacité est susceptible d'être contrebalancé en totalité par des effets indésirables de même importance clinique.

De même, l'intérêt de cette stratégie par rapport à l'aspirine seule n'a pas été formellement établi dans la population de l'AMM, restreinte aux patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans ou pour lesquels le délai d'arrêt du traitement initial par inhibiteur de l'ADP est < 1 an. En effet, les analyses en sous-groupes, dont le niveau de preuve n'est pas optimal, suggèrent un bénéfice en termes d'efficacité légèrement supérieur dans cette population mais toujours au prix d'un sur-risque d'hémorragies majeures. De ce fait, l'existence d'un bénéfice clinique net en faveur de cette stratégie est incertaine.

Par ailleurs, les arrêts définitifs de traitements motivés par un événement indésirable ont été presque deux fois plus fréquents sous bithérapie (16,1% versus 8,5%), différence essentiellement imputable au risque augmenté de saignements, même mineurs, et de dyspnées. Le RCP précise que les arrêts liés aux saignements et aux dyspnées étaient plus fréquents chez les patients de plus de 75 ans, avec une différence d'au moins 10% par rapport au placebo.

Par conséquent, sur la base de cette étude, la commission de la Transparence ne peut recommander de prolonger la bithérapie antiagrégante plaquettaire par l'association ticagrélor 60 mg + AAS au-delà de 12 mois chez les patients ayant des antécédents d'IDM datant d'au moins un an et à haut risque athérothrombotique ciblés par l'AMM. Elle recommande le maintien du traitement préventif par aspirine seule.

¹⁴ Présence d'au moins un des facteurs de risque additionnels suivants : âge ≥ 65 ans, diabète de type 2, 2nd antécédent d'IDM de plus d'un an, atteinte coronarienne pluritronculaire, insuffisance rénale chronique non terminale.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde sont à risque de récurrences d'événements athérombotiques pouvant engager le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables du ticagrelor 60 mg est mal établi.
- ▮ Il existe une alternative thérapeutique à la double antiagrégation plaquettaire qui est l'aspirine en monothérapie, recommandée au long cours au-delà d'un an après un infarctus du myocarde.
- ▮ BRILIQUE 60 mg n'a pas de place en prévention secondaire après un infarctus du myocarde.

- ▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de démonstration d'un effet sur des critères de santé publique (réduction de la mortalité, bénéfice clinique net, amélioration de la qualité de vie, modification de l'organisation des soins) et des incertitudes sur la transposabilité de ces données en pratique réelle, BRILIQUE 60 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'infarctus du myocarde au-delà d'un an.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRILIQUE 60 mg est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en tant que traitement au long cours, au delà d'un an, chez des patients ayant des antécédents d'IDM et à haut risque de développer un événement athérombotique.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de BRILIQUE 60 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « BRILIQUE en association à l'acide acétylsalicylique est indiqué en prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) et à haut risque de développer un événement athérombotique ».