

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 avril 2018

Date d'examen par la Commission : 6 décembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 janvier 2018
a fait l'objet d'une audition le 4 avril 2018.*

ticagrélor**BRILIQUE 60 mg, comprimé pelliculé**

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)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<p>« 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 ».</p> <p>Ce dosage de ticagrélor à 60 mg est uniquement indiqué pour le traitement au long cours au-delà d'un an des patients ayant un antécédent d'IDM datant d'au moins un an.</p>

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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 », y compris dans la sous-population des patients dont l'IDM date de moins de deux ans.
Place dans la stratégie thérapeutique	BRILIQUE 60 mg, en association à l'aspirine, n'a pas de place en prévention secondaire des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) d'au moins un an et à haut risque de développer un événement athérombotique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 février 2016 Rectificatif du 18 mai 2017 : modifications du RCP relatives à l'efficacité des transfusions plaquettaires pour neutraliser l'effet du ticagrélol (cf. paragraphe 9.4 de l'avis) BRILIQUE fait l'objet d'un PGR européen (cf. paragraphe 9.2.3)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AC Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue B01AC24 ticagrélol

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une nouvelle demande d'inscription de la spécialité BRILIQUE 60 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en « **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 ticagrélol est un antiagrégant plaquettaire actif par voie orale de la classe des cyclopentyltriazolopyrimidines. Il s'agit d'un antagoniste spécifique et réversible¹ du récepteur plaquettaire P2Y₁₂ à l'adénosine diphosphate (ADP) qui empêche l'activation et l'agrégation plaquettaire déclenchée par l'ADP.

Le dosage BRILIQUE 90 mg est disponible depuis 2012 et indiqué en prévention secondaire pendant les 12 premiers mois post-syndrome coronaire aigu en association à l'aspirine².

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

La Commission a déjà évalué une première demande d'inscription de BRILIQUE 60 mg dans la population de l'AMM et a rendu un avis défavorable en date du 11 janvier 2017. La CT a considéré que le Service Médical Rendu par cette spécialité était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

¹ Les autres anti-P2Y₁₂ oraux disponibles sont des inhibiteurs irréversibles (clopidogrel et prasugrel).

² SMR important et ASMR IV en matière d'efficacité par rapport au clopidogrel. Avis de la commission de la Transparence BRILIQUE 90 mg (inscription) du 7 décembre 2011.

Pour rappel, l'AMM a été octroyée dans une population plus restreinte que celle évaluée dans l'étude pivot. D'après son RCP, BRILIQUE 60 mg peut être débuté 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 débuté :

- 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.

Dans le cadre de cette nouvelle demande, le laboratoire sollicite l'inscription dans une sous-population de l'AMM à savoir chez les patients à haut risque ayant fait un **IDM dans les deux dernières années et dans la continuité d'un traitement de 12 mois par BRILIQUE 90 mg et aspirine.**

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes ayant :**

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

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 athérombotique. 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 athérombotique.

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.

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 MEDICAL

En dehors de la phase aigüe, la prise en charge des patients est sensiblement identique pour tous les infarctus, avec ou sans sus-décalage du segment ST. Le traitement médicamenteux a pour objectif d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients. Il comporte notamment des antiagrégants plaquettaires, des bêta-bloquants, des statines et/ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

En dehors des traitements médicamenteux, la prise en charge post-infarctus doit également reposer sur l'éducation thérapeutique des patients en vue d'améliorer leur pronostic à plus long terme (observance aux traitements, sevrage tabagique, réadaptation cardiovasculaire, contrôle du poids et de la consommation d'alcool).

L'amélioration de la prise en charge des IDM au cours des 10 dernières années a permis une nette diminution de la mortalité à 1 an. Les patients ayant fait un IDM restent néanmoins exposés à un risque de récurrence et de survenue d'accidents athérothrombotiques graves pouvant conduire au décès. Dans le registre français des infarctus FAST-MI 2010³, la mortalité à 1 an était de 10% et celle à 2 ans de 13%. Les premières données du registre plus récent FAST-MI 2015 montrent que la mortalité en cas d'infarctus ST+ a encore diminué depuis 2010.

En prévention secondaire après un IDM, une bithérapie antiagrégante plaquettaire est recommandée jusqu'à 12 mois. Au-delà de 12 mois, la monothérapie par aspirine à vie demeure le traitement de référence (seul antiplaquettaire indiqué et remboursable en France dans cette indication au-delà d'un an). Il persiste néanmoins un risque d'événements athérothrombotiques et de décès chez ces patients traités au long cours. Le besoin thérapeutique est donc partiellement couvert.

³ Registre consécutif d'infarctus ST+ ou ST-, ayant inclus 4 169 patients entre octobre et décembre 2010 dans 213 établissements français.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le ticagrélor 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. Il s'agit du seul antiplaquettaire indiqué et remboursable en France dans cette indication.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge oui / non
ASPEGIC/ KARDEGIC (Acide acétylsalicylique) et ses génériques <i>Sanofi-Aventis</i>	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) : la Commission a estimé que son SMR était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en prévention secondaire post-infarctus du myocarde⁴ ;
- PLAVIX 75 mg (clopidogrel) : uniquement indiqué en association à l'AAS dans la prévention des événements athérombotiques après un SCA pour une durée de traitement allant jusqu'à 12 mois. Les études CHARISMA et DAPT n'ont en effet 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 seul actuellement recommandé.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

L'aspirine est le seul comparateur cliniquement pertinent de BRILIQUE 60 mg dans cette extension d'indication.

⁴ Avis de la commission de la Transparence ZONTIVITY (demande d'inscription) du 18 novembre 2015 – HAS

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI /NON	Périmètres
Etats-Unis	Oui	AMM (population totale de l'étude PEGASUS-TIMI 54)
Japon	Oui	
Canada	Oui	AMM (jusqu'à 2 ans après l'IDM initial ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédent par une double anti-agrégation plaquettaire)
Belgique	Oui	Patients qui ont eu un IDM datant d'au moins 1 an et au maximum de 2 ans (en continuité ou après une courte interruption de 3 mois au maximum après un traitement initial d'un an par un inhibiteur du récepteur de l'ADP*)
Croatie	Oui	Patients ayant eu un IDM et à haut risque d'événements CV (dans la continuité d'un traitement de 12 mois de BRILIQUE 90mg ou d'un autre inhibiteur du récepteur de l'ADP*, sans interruption ou dans l'année suivant l'arrêt de ce traitement)
Allemagne	Oui	AMM européenne (patients jusqu'à 2 ans après l'infarctus du myocarde initial ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédent par une double anti-agrégation plaquettaire)
Italie		
Royaume-Uni		
Pays-Bas		
Suède		
Norvège		
Luxembourg		
Espagne		
Suisse	Oui	Patients ayant eu un IDM \geq 12 mois et $<$ 2 ans, ou $<$ 12 mois suivant l'arrêt du traitement précédent par une double anti-agrégation plaquettaire.
Autriche		
Danemark	Refus du remboursement général	Possibilité d'un remboursement individuel au cas par cas
Grèce		
Ecosse	Refus	-

En Croatie, la prise en charge **est limitée à 1 an** dans le cadre d'une prescription par un cardiologue.

Au Royaume-Uni, en Suisse, en Finlande, en Belgique et en Norvège, la prise en charge **est limitée à 3 ans** (absence de données cliniques au-delà). En Suisse, une prise en charge est envisageable au-delà après réévaluation du bénéfice/risque pour le patient.

L'AMM a notamment été refusée en Australie.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	11 janvier 2017 (Inscription)
Indication	« BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la 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 ».
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 athérombotique ⁵ , l'intérêt de la poursuite au-delà d'un an d'une double

⁵ Présence d'au moins un des facteurs de risque additionnels suivants : âge \geq 65 ans, diabète de type 2, 2nd antécédent d'IDM de plus d'un an, atteinte coronarienne pluritonculaire, insuffisance rénale chronique non terminale.

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 athérotrombotique ciblés par l'AMM. Elle recommande le maintien du traitement préventif par aspirine seule.</p>
<p>SMR (libellé)</p>	<p>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 athérotrombotique.</p> <p><i>(rapport efficacité/effets indésirables du ticagrélor 60 mg mal établi, pas de place en prévention secondaire après un infarctus du myocarde).</i></p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation du ticagrélor 60 mg en prévention des événements athérotrombotiques 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/aspirine à l'aspirine seule dans une population de patients d'au moins 50 ans, traités par aspirine et ayant fait un d'infarctus du myocarde 1 à 3 ans avant la randomisation, à haut risque de développer un événement athérotrombotique (haut risque défini par la présence d'un facteur de risque cardiovasculaire additionnel : âge ≥ 65 ans, diabète de type 2 nécessitant un traitement, antécédent d'un second infarctus du myocarde de plus d'un an, antécédent d'atteinte coronarienne multitrunculaire ou insuffisance rénale chronique à un stade non terminal).

La précédente demande d'inscription examinée par la CT portait sur la population de l'AMM (patients ayant des antécédents d'IDM et à haut risque de développer un événement athérotrombotique).

La présente demande porte sur un sous-groupe l'AMM, à savoir les patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans et recevant BRILIQUE 60 mg dans la continuité du traitement initial par BRILIQUE 90 mg, en association à l'aspirine.

A l'appui de cette nouvelle demande, le laboratoire a déposé :

- Les données cliniques déposées et prises en compte lors de l'examen précédent (cf. avis de la Commission du 11 janvier 2017) :
 - o les données d'efficacité et de tolérance dans la population globale de l'étude PEGASUS-TIMI 54 (IDM survenu dans les 3 ans et quel que soit le délai depuis l'arrêt de la bithérapie initiale). Ces données ont déjà prises en compte par la Commission lors de la première évaluation de BRILIQUE 60 mg ;
 - o les données à caractère exploratoire issues du sous-groupe de patients pré-spécifié au protocole dont l'IDM est < 2 ans. Les résultats sur les critères principaux d'efficacité et de tolérance sont mentionnés dans l'avis précédent de la CT.
- Des nouvelles analyses des données de l'étude PEGASUS-TIMI 54 (non déposées lors du précédent examen) : analyses post-hoc dans le sous-groupe de patients dont l'IDM est < 2 ans.

Aucune donnée clinique spécifique au sous-groupe de patients pour lequel le laboratoire sollicite l'inscription n'a été versée. Les données disponibles portent sur l'ensemble des patients dont l'IDM est < 2 ans, quel que soit le délai depuis l'arrêt de la bithérapie, BRILIQUE + aspirine, initiale par anti-P2Y12/aspirine.

A noter que l'étude PEGASUS-TIMI 54 comportait également un 3^{ème} groupe de patients, traités par ticagrélor 90 mg en association à l'aspirine. Au vu des résultats de l'étude, seul le dosage à 60 mg a fait l'objet d'une demande d'AMM par le laboratoire dans cette indication au long cours au-delà d'un an post-infarctus. Les résultats concernant le dosage à 90 mg ne seront donc pas repris dans l'avis.

09.1 Rappel des principales données de l'étude PEGASUS-TIMI 54

Une étude randomisée (PEGASUS-TIMI 54) a évalué sur 36 mois le ticagrélor 60 et 90 mg associé à l'aspirine faible dose comparativement à l'aspirine en monothérapie chez des patients d'au moins 50 ans :

- ayant fait un infarctus du myocarde présumé spontané 1 à 3 ans avant la randomisation,
- à haut risque de développer un événement athérombotique, défini par la présence d'au moins un des facteurs de risque cardiovasculaires suivants : âge \geq 65 ans, diabète de type 2 nécessitant un traitement, antécédent d'un second infarctus du myocarde de plus d'un an, antécédent d'atteinte coronarienne multitronculaire ou insuffisance rénale chronique à un stade non terminal.

Les patients inclus devaient être en cours de traitement par aspirine bien toléré.

Conformément aux critères de non-inclusion, cette étude n'a notamment pas évalué les patients :

- avec un antécédent d'AVC ischémique,
- avec un antécédent d'hémorragie intracrânienne,
- à risque de bradycardie sauf si déjà porteur d'un pacemaker permanent,
- ayant subi un pontage aorto-coronarien dans les 5 ans, à moins que le patient ait fait un IDM spontané consécutivement au pontage,
- nécessitant un traitement au long cours par anticoagulant oral ou par une héparine de bas poids moléculaire (pour traitement de thrombose veineuse et non à dose prophylactique),
- avec une tumeur du système nerveux central ou une anomalie vasculaire intracrânienne, une chirurgie intracrânienne ou de la moelle épinière dans les 5 années précédentes,
- avec une hémorragie gastro-intestinale dans les 6 derniers mois ou une chirurgie majeure dans les 30 jours.

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.

L'âge médian était de 65 ans, environ 45% avaient moins de 65 ans et 12% plus de 75 ans. Près de 54% des patients avaient eu un IDM de type ST+ et 41% un IDM de type ST-.

Parmi les facteurs de risque cardiovasculaires additionnels prédéfinis, en dehors de l'antécédent d'IDM, les plus fréquents étaient une atteinte coronarienne pluritronculaire (59%), un âge > à 65 ans (54%) puis un diabète de type 2 nécessitant un traitement (28,5%). Au total 48% des patients présentaient au moins deux facteurs de risque additionnels.

Le délai moyen entre l'IDM qualifiant et la randomisation a été :

- ≥ 1 an et < 2 ans pour 61% des patients,
- ≥ 2 ans et < 3 ans pour 38% des patients
- et ≥ 3 ans pour 0,6% des patients.

Près de 90% des patients avaient déjà été traités par inhibiteur du récepteur P2Y12 avant ou au moment de la randomisation :

- la plupart par clopidogrel (84%) et peu par ticagrélor (0,4%), prasugrel (4%) ou ticlopidine (0,5%).
- la dernière dose 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) et il y a plus de 3 mois pour 45% des patients.

La durée moyenne d'exposition a été de 25,3 mois dans le groupe ticagrélor 60 mg et de 27,3 mois dans le groupe placebo.

Résultats dans la population globale

Les principaux résultats à 36 mois des comparaisons BRILIQUE 60 mg/aspirine *versus* aspirine dans la population globale de l'étude sont présentés ci-après (cf. tableau 1).

Efficacité (procédure séquentielle hiérarchique) :

- o Critère de jugement principal (délai de survenue du premier événement décès cardiovasculaire, IDM non fatal ou AVC non fatal) : la supériorité de BRILIQUE 60 mg a été démontrée (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 modeste de 1,27%),
- o Décès cardiovasculaires (1^{er} critère secondaire) : supériorité non démontrée,
- o Décès toutes causes (2^{ème} critère secondaire) : supériorité non démontrée.

Risque hémorragique :

- o Hémorragies majeures TIMI : plus fréquentes sous ticagrélor 60 mg (2,3% *versus* 1,1%, soit une augmentation relative de 132% et une augmentation absolue de 1,2%). Elles ont été principalement spontanées (1,7% sous ticagrélor 60 mg et 0,7% sous placebo) et de localisation gastro-intestinale. Des résultats similaires ont été observés quand la classification PLATO était retenue, avec néanmoins une différence plus importante en faveur du placebo (saignements majeurs : 3,5% sous ticagrélor 60 mg *versus* 1,4% sous placebo).
- o Hémorragies intracrâniennes : incidence de 0,6% sous ticagrélor 60 mg *versus* 0,5% sous placebo.
- o Saignements TIMI (majeurs ou mineurs) : plus fréquents sous ticagrélor 60 mg (3,4% *versus* 1,4%),
- o Événements hémorragiques de tout type : plus fréquents sous ticagrélor 60 mg (29,1% *versus* 11,5%).
- o La survenue plus fréquente de saignements sous ticagrélor 60 mg que sous placebo a conduit à une fréquence plus élevée du recours à des transfusions (3,1% *versus* 1,7%).

Bénéfice clinique net estimé à partir du critère combiné associant le critère principal (décès cardiovasculaires, IDM non fatal, AVC non fatal) et les saignements majeurs TIMI : pas de différence mise en évidence.

Tolérance générale (événements d'intérêt) :

- Dyspnées : plus fréquentes sous BRILIQUE 60 mg que sous placebo (14,2% versus 5,5%), le plus souvent d'intensité légère à modérée,
- Événements bradyarythmiques (bradycardies, bradycardies sinusales, blocs atrioventriculaire de premier degré) : survenus à une fréquence de 1,7% dans le groupe BRILIQUE 60 mg *versus* 1,5% dans le groupe placebo,
- uricémie : une uricémie supérieure à la normale a été observée chez 8,8% des patients sous BRILIQUE 60 mg versus 5,5% des patients sous placebo. 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.

Arrêts de traitements : des taux particulièrement élevés d'arrêts prématurés 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 et une différence absolue de plus de 7%. 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 en raison d'un saignement (5,1% versus 1,3%) ou d'une dyspnée (4,0% versus 0,7%), plus fréquents dans le groupe ticagrélor 60 mg. Les saignements les plus fréquents ont été d'origine gingivale, des épistaxis et des hématomes spontanés.

Le RCP précise que le taux d'arrêt du ticagrélor 60 mg en raison de saignements ou de dyspnées était plus élevé chez les patients > 75 ans par rapport aux patients plus jeunes. La différence entre les groupes était supérieure à 10% (42% *versus* 29%) chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Tableau 1. Etude PEGASUS-TIMI 54 – principaux résultats dans la population totale de l'étude (FAS)

Critères	Ticagrélor 60 mg N = 7 045		Placebo N = 7 067		HR (IC95%)
	n (%)	KM%	n (%)	KM%	
Critères hiérarchisés (procédure séquentielle)					
Critère de jugement principal (Décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal)	487 (6,9)	7,8	578 (8,2)	9,0	0,84 (0,74-0,95) Supériorité p = 0,004
• IDM non fatal	285 (4,0)	4,5	338 (4,8)	5,2	0,84 (0,72-0,98)
• AVC non fatal	91 (1,3)	1,5	122 (1,7)	1,9	0,75 (0,57-0,98)
Décès d'origine cardiovasculaire (1 ^{er} critère secondaire)	174 (2,5)	2,9	210 (3,0)	3,4	0,83 (0,68-1,01) Pas de supériorité
Décès toutes causes (2 nd critère secondaire)	289 (4,1)	4,7	326 (4,6)	5,2	0,89 (0,76-1,04) Pas de supériorité
Autres critères					
Hémorragies majeures TIMI ⁶	115 (1,7)	2,3	54 (0,8)	1,1	2,32 (1,68-3,21) p < 0,0001*
Saignements majeurs ou mineurs ⁷	168 (2,4)	3,4	72 (1,0)	1,4	2,54 (1,93-3,35) p<0,0001*
Bénéfice clinique net (Décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, hémorragies majeures)	585	9,3	618	9,6	0,95 (0,85-1,06) p = 0,34*

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

⁶ Hémorragie majeure selon la classification TIMI : hémorragie fatale dans les 7 jours, hémorragie intracrânienne, autre saignement majeur TIMI (signe cliniquement manifeste d'une hémorragie, y compris l'imagerie, associée à une baisse de hémoglobine ≥ 5 g/d L, ou lorsque le dosage de l'Hb n'est pas disponible, à une chute de l'hématocrite $\geq 15\%$).

⁷ Saignement mineur selon la classification 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%).

Résultats dans les sous-groupes retenus dans l'AMM (analyses exploratoires)

Au vu des résultats dans la population globale, l'EMA a décidé de n'autoriser l'instauration d'un traitement par BRILIQUE 60 mg que chez les patients :

- jusqu'à 2 ans après l'IDM
- ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédent par un inhibiteur de l'ADP

Cette population est un sous-groupe incluant 76% de la population globale.

Cette décision s'est basée sur différentes analyses en sous-groupes, pré-spécifiées ou post-hoc, toutes exploratoires comme mentionné dans le rapport d'étude (absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha).

Le RCP précise « qu'aucun bénéfice n'avait été mis en évidence (aucune réduction du critère composite principal 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 ».

Les résultats des nombreuses analyses ont été globalement homogènes avec ceux de la population globale (pas d'interaction mise en évidence, notamment selon l'ancienneté de l'IDM, le délai d'arrêt du traitement par inhibiteur des récepteurs P2Y12 avant randomisation, l'âge ou le poids). 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)

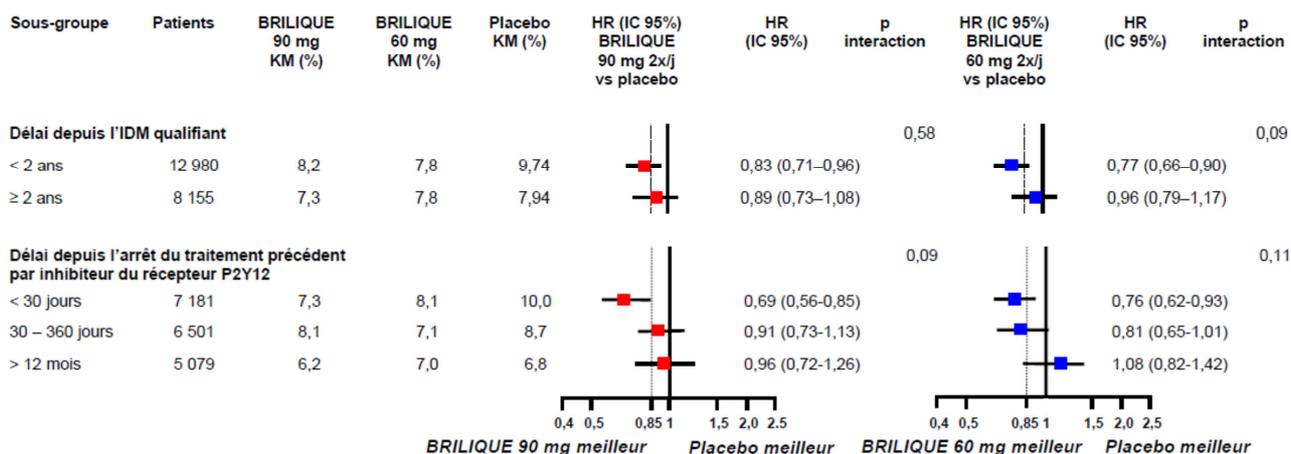
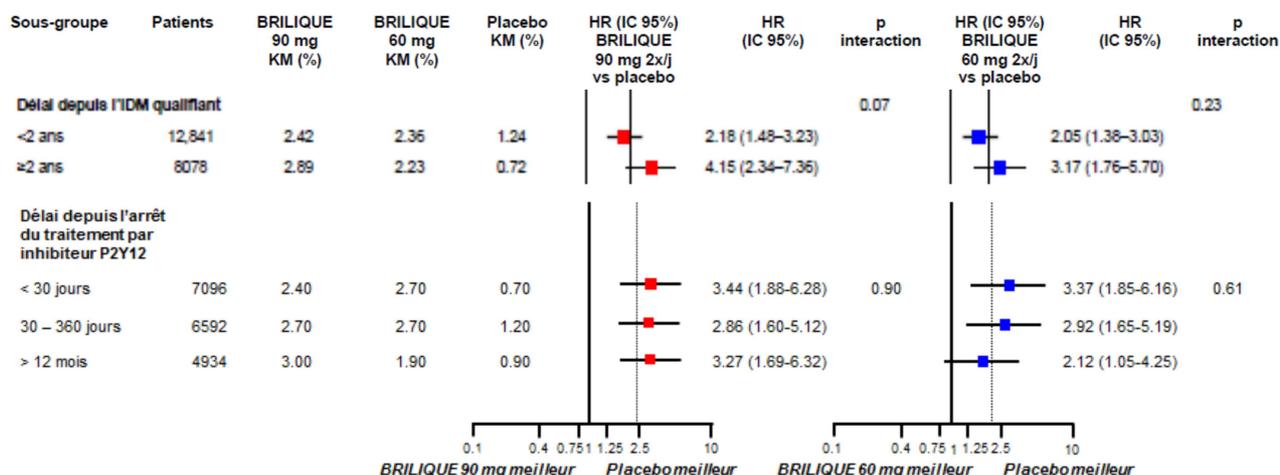


Figure 2 : Analyse des saignements TIMI majeurs en fonction du délai depuis l'IDM et depuis l'arrêt du traitement par inhibiteur du récepteur P2Y12 (population FAS)



Les analyses post-hoc dans la population de l'AMM (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) n'avait pas été prises en compte dans l'avis de la Commission du 11 janvier 2017.

09.2 Nouvelles analyses en sous-groupe

Aucune donnée n'est disponible dans le sous-groupe pour lequel le laboratoire sollicite l'inscription, à savoir les patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans traités par BRILIQUE 60 mg/aspirine dans la continuité d'une bithérapie initiale de 12 mois par BRILIQUE 90 mg/aspirine. Ces patients ont été très peu évalués dans l'étude PEGASUS, avec seulement 0,2% des patients inclus qui recevaient BRILIQUE 90 mg dans les 7 jours avant l'inclusion, quel que soit le délai depuis l'IDM.

Aucune analyse n'était par ailleurs prévue dans le sous-groupe de patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans et recevant BRILIQUE 60 mg/aspirine dans la continuité de la bithérapie initiale quel que soit l'anti-P2Y12 reçu concomitamment à l'aspirine.

Cette nouvelle demande s'appuie donc essentiellement sur les données disponibles dans le **sous-groupe, prévu au protocole, de patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans**, quel que soit le délai depuis l'arrêt de la bithérapie antiagrégante initiale (ticagrelor 60 mg n=4,331 et placebo n=4,333 soit environ 60% de la population globale). L'ensemble de ces analyses ont été réalisées à titre exploratoire, comme mentionné dans le rapport d'étude (absence de stratification et de prise en compte de l'inflation du risque alpha pour multiplicité des tests).

Pour rappel, ces **analyses exploratoires** suggèrent dans le sous-groupe de patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans, comme dans la population globale (cf. figures 1 et 2 ci-dessus) :

- une réduction du risque d'événements athérotrombotiques (critère principal) sous BRILIQUE 60 mg/aspirine par rapport à l'aspirine seule (7,79% *versus* 9,74%, HR=0,77 IC95% [0,66-0,90]) ;
- un risque supérieur de saignements de tout type sous BRILIQUE 60 mg/aspirine, y compris d'hémorragies majeures (selon la classification TIMI : 2,4% *versus* 1,2%, HR=2,05 IC95% [1,38-3,03] pour les hémorragies majeures). Les saignements « majeurs ou mineurs » sont survenus également plus fréquemment sous BRILIQUE 60 mg (3,7% *versus* 1,7%).

Les analyses exploratoires des différentes composantes du critère principal et de la mortalité toutes causes dans ce sous-groupe, mentionnées dans des tableaux en annexe du rapport d'étude, ont de nouveau été déposées (données non présentées dans l'avis précédent de la Commission). A titre informatif, à 36 mois :

- décès d'origine cardiovasculaire : 2,5% dans le groupe BRILIQUE 60mg/aspirine *versus* 3,7% dans le groupe aspirine (HR=0,68 ; IC95%[0,53-0,89]) ;
- décès toutes causes : 4,5% *versus* 5,6% (HR=0,79 ; IC95%[0,64-0,97]).

Nouvelles données déposées (analyses post-hoc)

Depuis le premier examen par la Commission, les nouvelles analyses versées sont des analyses post-hoc dans le sous-groupe de patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans quel que soit le délai depuis l'arrêt de la bithérapie initiale. Elles ne figurent donc pas dans le rapport d'étude. Ces analyses ont été réalisées par le laboratoire dans le cadre de la demande de prise en charge déposée auprès du NICE.

A titre informatif, les résultats⁸ de ces analyses post-hoc, de faible niveau de preuve, sont présentés ci-après :

⁸ Kaplan Meyer.

- analyse du bénéfice clinique net estimé à partir du critère composite associant décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal et hémorragies TIMI majeures : 9,2% dans le groupe BRILIQUE 60 mg/aspirine *versus* 10,4% dans le groupe aspirine (HR=0,86 ; IC95% [0,75-0,99]) ;
- analyse des « dommages irréversibles » estimés à partir du critère composite associant décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, saignements fatals et hémorragies intracrâniennes : 9,7% *versus* 11,5% dans le groupe aspirine (HR=0,81 ; IC95% [0,71-0,94]).

Des analyses post-hoc de la tolérance dans ce même sous-groupe ont également été présentées (elles ne figurent pas dans le rapport d'étude fourni). Ainsi, dans la sous-population des patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans, il a été observé dans le groupe BRILIQUE 60mg par rapport au placebo :

- une fréquence plus élevée des dyspnées (13,4% *versus* 5,6%), notamment celles d'intensité modérée et sévère ou ayant conduit à l'arrêt du traitement,
- une fréquence plus élevée de bradyarythmies (8,5% *versus* 7,5%) ou de symptômes cliniques pouvant être associés à une bradyarythmie (événement de type syncope ou hypotension),
- un taux de saignements fatals de 0,4% *versus* 0,3% dans le groupe aspirine seule, et un taux de saignements intracrâniens de 0,6% *versus* 0,5% (classification TIMI).

9.2.1 Modifications de RCP

Les principales modifications du RCP depuis le dernier avis BRILIQUE 60 mg sont présentées ci-après.

► Effet des transfusions plaquettaires sur l'effet antiagrégant plaquettaire de BRILIQUE

Le RCP de BRILIQUE a été mis à jour afin que soient intégrés les résultats d'une étude ayant évalué les effets d'une transfusion plaquettaire chez des volontaires sains ayant reçu du ticagrélor. Cette étude a montré que la transfusion de plaquettes n'a pas été en mesure de neutraliser l'effet antiagrégant plaquettaire du ticagrélor (évaluation sur des critères biologiques).

A noter que la probable inefficacité des transfusions plaquettaires pour neutraliser les effets du ticagrélor est largement évoquée dans la littérature^{9,10}. En pratique la neutralisation du ticagrélor pose problème et un antidote spécifique serait en cours de développement^{11,12}. Les recommandations de la HAS¹³ sur les indications des transfusions plaquettaires (2015) précisent que leur efficacité n'a pas été démontrée chez les patients traités par ticagrélor. Les concentrations plasmatiques élevées de ticagrélor, sa ½ vie, sa forte affinité et celle de son métabolite actif pour le récepteur P2Y12 ainsi que leur caractère réversible expliqueraient l'inhibition des nouvelles plaquettes. Les thiénoopyridines (clopidogrel et prasugrel) sont eux des inhibiteurs irréversibles.

La transfusion plaquettaire demeure le traitement proposé pour neutraliser en urgence les effets antiplaquettaires (AAP) de l'aspirine et des thiénoopyridines. Elle permet en effet de corriger l'inhibition plaquettaire pour l'aspirine et probablement pour le prasugrel et le clopidogrel. En cas de saignement, le RCP du ticagrélor mentionne qu'un traitement antifibrinolytique (acide aminocaproïque ou acide tranexamique) et/ou par le facteur VIIa recombinant peuvent améliorer l'hémostase.

Les rubriques du RCP concernées par les modifications sont les suivantes :

⁹ Bori-Bata AK., Lebreton A., Camilleri L., de Brux JL. et al. Gestion des patients sous traitements antiplaquettaires en périopératoire de chirurgie de revascularisation coronaire. *Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire*.2015;19(3):159-165.

¹⁰ CM. Samama. Gestion péri-opératoire des antiplaquettaires. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2012; 4:236-239.

¹¹ Martin AC., Houssany-Pissot S., Zlotnik D., et al. Prise en charge du risque hémorragique associé aux agents antiplaquettaires. *La Revue de Médecine Interne*.2017;38(7)467-473.

¹² Gaussem P., Martin AC., Belleville-Rolland T. et al. État de l'art. Antiplaquettaires et transfusion. *Transfusion Clinique et Biologique*.2017;24 :160–165.

¹³ Recommandation de bonne pratique. Transfusions de plaquettes : produits, indications. Recommandations 2015.

- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« La transfusion de plaquettes n'ayant pas permis la réversion de l'effet antiagrégant plaquettaire du ticagrélor chez les volontaires sains, il est peu probable que cela apporte un bénéfice clinique chez les patients présentant un saignement. L'administration concomitante de ticagrélor et de desmopressine ne diminuant pas le temps de saignement, il est peu probable que la desmopressine soit efficace dans la prise en charge thérapeutique des événements hémorragiques ».

- 4.9 Surdosage

« Il n'existe actuellement aucun antidote connu pour neutraliser les effets du ticagrélor, et il n'est pas attendu que le ticagrélor soit dialysable (voir rubrique 4.4) Le traitement du surdosage doit suivre la pratique médicale standard locale. L'effet attendu en cas de surdosage de ticagrélor est une prolongation de la durée du risque de saignements liés à l'inhibition plaquettaire. Il est peu probable qu'une transfusion plaquettaire apporte un bénéfice clinique chez les patients présentant un saignement (voir rubrique 4.4). D'autres mesures appropriées de soutien devront être prises si des saignements apparaissent. »

▮ Interactions médicamenteuses

Ajout de l'interaction avec la ciclosporine : « l'administration concomitante de ciclosporine (600 mg) avec le ticagrélor a augmenté de 2,3 fois la Cmax du ticagrélor et de 2,8 fois son ASC. L'ASC du métabolite actif a été augmentée de 32% et sa Cmax a été diminuée de 15% en présence de ciclosporine ».

9.2.2 Plan de gestion des risques (PGR)

Le PGR européen de BRILIQUE mentionne les risques suivants :

- **Risques identifiés importants** :
 - Augmentation du risque de saignement,
 - Dyspnée,
 - Interactions médicamenteuses.
- **Risques potentiels importants** :
 - Bradycardie.
- **Informations manquantes importantes** :
 - Utilisation chez les patients atteints de troubles hépatiques modérés à sévère,
 - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale requérant une dialyse,
 - 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),
 - Pour l'étude PEGASUS-TIMI 54 : patients ayant présentés un Infarctus \geq 12 mois et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébrale ischémique ou d'autres antécédents associés à une augmentation du risque d'hémorragie intracrânienne.

09.3 Résumé & discussion

En prévention secondaire après un infarctus du myocarde datant de plus d'un an, BRILIQUE 60 mg en association à l'aspirine a été comparé à la monothérapie par aspirine dans une étude de phase III (PEGASUS-TIMI 54) d'une durée de 3 ans.

BRILIQUE 60 mg a été évalué chez des patients :

- ayant fait un infarctus 12 mois à 36 mois avant la randomisation,

- considéré à haut risque athérombotique (défini par la présence d'au moins un des facteurs de risque cardiovasculaire additionnel parmi : âge \geq 65 ans, diabète de type 2 nécessitant un traitement, antécédent d'un second infarctus du myocarde de plus d'un an, antécédent d'atteinte coronarienne multitronculaire ou insuffisance rénale chronique à un stade non terminal),
- et quel que soit le délai depuis l'arrêt de l'anti-P2Y12 reçu dans le cadre de la bithérapie initiale de 12 mois recommandée post-IDM.

Lors de la précédente demande d'inscription, le laboratoire sollicitait la prise en charge de BRILIQUE 60 mg dans la population de l'AMM qui, pour rappel, avait été définie a posteriori et représente une sous population de l'étude PEGASUS :

- IDM < 2 ans,
- OU délai d'arrêt de l'inhibiteur de l'ADP < 1 an.

Cette demande s'appuyait sur les résultats obtenus dans la population globale de l'étude et sur des analyses post-hoc dans la population de l'AMM.

Dans la population globale de l'étude, il a été observé, après 3 ans de traitement, un gain modeste sur le critère principal d'efficacité, qui pourrait être totalement contrebalancé par le risque accru d'hémorragies majeures observé, notamment d'hémorragies spontanées et d'origine gastro-intestinale. Il n'a ainsi pas été démontré de supériorité de la bithérapie ticagrélor 60 mg/aspirine par rapport à l'aspirine en termes de bénéfice clinique net¹⁴, ni sur la mortalité cardiovasculaire ou la mortalité toutes causes. Les saignements mineurs ont également été plus fréquents sous bithérapie, de même que les dyspnées, les bradyarythmies et les hyperuricémies. L'incidence des hémorragies intracrâniennes a été de 0,6% sous bithérapie et de 0,5% sous aspirine seule, celle des hémorragies fatales de 0,3% dans chacun des groupes. Les arrêts de traitement ont été nettement supérieurs dans le groupe recevant BRILIQUE 60 mg en plus de l'aspirine.

Cette nouvelle demande porte sur une sous-population de l'AMM : patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans traités par BRILIQUE 60 mg/aspirine dans la continuité d'une bithérapie initiale de 12 mois par BRILIQUE 90 mg/aspirine.

Aucune donnée n'est disponible dans ce sous-groupe, très peu évalué dans l'étude PEGASUS (moins de 0,2% des patients). En effet 84% des patients étaient traités par clopidogrel avant inclusion et seulement un quart environ avait arrêté la bithérapie initiale dans les 7 jours.

Les seules nouvelles analyses disponibles sont des analyses post-hoc, sans valeur démonstrative, dans le sous-groupe de patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans avant randomisation quel que soit le délai depuis l'arrêt de la bithérapie antiagrégante initiale (sous-groupe pré-spécifié représentant 60% de la population globale de l'étude). L'ensemble des analyses prévues au protocole dans ce sous-groupe, réalisées à titre exploratoire (absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha pour multiplicité des analyses), avaient déjà été versées dans le cadre de la précédente demande.

Cette étude soulève d'autres remarques :

- La question de la transposabilité des résultats 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, à risque de bradycardie ou ayant fait un saignement gastro-intestinal récent. De même, l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire, bien qu'étant un des facteurs majeurs de mauvais pronostic après un IDM, ne faisait pas partie des facteurs de risque prédéfinis.
- Les événements indésirables plus fréquents sous bithérapie (dyspnée, saignements même mineurs, effets bradycardisants,...), même s'ils ne sont pas tous graves, pourraient avoir un

¹⁴ Estimé à partir d'un critère composite associant le critère principal d'efficacité et les hémorragies majeures.

impact sur la qualité de vie des patients. Cela n'a pas été évalué. De même on ne connaît pas l'impact qu'ils pourraient avoir sur l'observance au traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact de BRILIQUE 60 mg sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, BRILIQUE 60 mg n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

09.4 Programme d'études

Etude THEMIS: A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de BRILIQUE 60 mg chez les patients présentant un diabète de type 2.

Le recrutement est en cours. L'AMM est attendue pour Q3 2019.

Les recommandations présentées ci-après sont focalisées sur la stratégie du traitement antiagrégant plaquettaire en prévention secondaire après un infarctus du myocarde.

Recommandations françaises

En prévention secondaire post-infarctus du myocarde, les recommandations françaises^{15,16} actuelles 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 est poursuivie en monothérapie au long cours (75-160 mg/j).

Recommandations européennes

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

- recommandations en prévention secondaire après un IDM ST- (2015)¹⁷ :
 - 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)**¹⁸.
- recommandations en prévention secondaire après un IDM ST+ (2017)^{19,20}:
 - o Une bithérapie anti-agrégante plaquettaire associant aspirine et ticagrélor ou prasugrel (ou le clopidogrel si ces 2 molécules ne sont pas disponibles ou contre-indiquées) pour une durée de 12 mois après une intervention coronaire percutanée (ICP) sauf contre-indications ou risque hémorragique élevé (IA) ;
 - o **Chez les patients à haut risque d'hémorragie sévère, l'arrêt de l'inhibiteur des récepteurs P2Y₁₂ après 6 mois devrait être envisagé (IIaB) ;**
 - o Une double anti-agrégation plaquettaire de 12 mois chez les patients n'ayant pas eu d'ICP devrait être considérée à moins qu'il y ait une contre-indication telle qu'un risque hémorragique excessif (IIaC) ;

¹⁵ 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.

¹⁶ Mémo CNAMTs « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement (décembre 2013).

¹⁷ 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.

¹⁸ Classe IIb des recommandations : « peut être considéré ». Conflit et/ou divergence d'opinions sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure en question. L'utilité/efficacité est moins bien établie par la preuve/opinion. Niveau de preuve A : données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses.

¹⁹ Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2017.

²⁰ Ces recommandations ont été mises à jour depuis le précédent avis BRILIQUE 60 mg rendu par la Commission en janvier 2017.

- **chez les patients à haut risque ischémique²¹ et ayant bien toléré la bithérapie initiale sans complication hémorragique, la poursuite au-delà de 12 mois peut être envisagée sous la forme d'une association aspirine et ticagrélol 60 mg x 2/jour et ce jusqu'à 3 ans (IIbB)²².**
- Recommandations spécifiques sur la durée de la double anti-agrégation plaquettaire (2017)²³ :
 - Après un syndrome coronaire aigu traité par ICP ou médicalement et chez les patients ayant bien toléré la bithérapie initiale sans complication hémorragique, sa poursuite au-delà de 12 mois peut être envisagée (IIbA) ;
 - **Dans ce cas chez les patients à haut risque ischémique, en association avec de l'aspirine, le ticagrélol 60 mg x 2/j peut être prescrit plutôt que le clopidogrel ou le prasugrel (classe IIbB). La bithérapie pouvant être poursuivie jusqu'à 3 ans pour les patients traités médicalement ou par pontage (classe et classe IIbC respectivement).**
 - Chez les patients ayant fait un IDM et à haut risque ischémique ayant toléré la bithérapie initiale sans complication hémorragique :
 - Si IDM pris en charge par une ICP : le ticagrélol associé à l'aspirine au-delà de 12 mois peut être préféré au clopidogrel et au prasugrel (IIbB) ;
 - Si IDM pris en charge médicalement : le ticagrélol associé à l'aspirine au-delà de 12 mois et jusqu'à 36 mois peut être envisagé (IIbB) ;

A noter que d'après ces recommandations, dans les cas où la prolongation de la double antiagrégation plaquettaire est envisagée au-delà de 12 mois, ce n'est qu'en continuité du traitement initial.

► **Place de BRILIQUE 60 mg en prévention secondaire post-IDM au long cours**

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 athérombotique, l'intérêt de la poursuite au-delà d'un an d'une double antiagrégation plaquettaire par l'association de ticagrélol 60 mg et d'aspirine par rapport à l'aspirine seule n'est pas démontré. L'ajout du ticagrélol 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 (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) notamment dans la sous-population des patients dont l'IDM date de moins de deux ans. En effet, les analyses en sous-groupes, réalisées à titre purement exploratoire, suggèrent un bénéfice en termes d'efficacité légèrement supérieur dans ces populations par rapport à la population totale de l'étude mais toujours au prix d'un sur-risque d'hémorragies majeures et de dyspnées. De ce fait, l'existence d'un bénéfice clinique net en faveur de cette stratégie au-delà de 12 mois est incertaine. On ne dispose d'aucune donnée permettant d'évaluer l'intérêt d'une double antiagrégation plaquettaire par BRILIQUE 60mg/aspirine en continuité du traitement initial de 12 mois par BRILIQUE 90mg/aspirine.

²¹ Définis par un âge ≥ 50 ans et au moins un facteur de risque supplémentaire supplémentaire : âge ≥ 65 ans, diabète type 2 sous traitement, un autre antécédent d'IDM spontané, une atteinte coronarienne pluritrunculaire ou insuffisance rénale chronique non terminale (CICr < 60 ml/min).

²² Classe IIb des recommandations : « peut être considéré ». Conflit et/ou divergence d'opinions sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure en question. L'utilité/efficacité est moins bien établie par la preuve/opinion. Niveau de preuve B : données issues d'une seule étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées.

²³ Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2017.

De plus, les arrêts définitifs de traitements motivés par un événement indésirable ont été nettement plus fréquents sous bithérapie, essentiellement en raison du risque accru de saignements, même mineurs, et de dyspnées. Les arrêts liés aux saignements et aux dyspnées ont été notamment plus fréquents chez les patients de plus de 75 ans.

Par conséquent, la Commission considère que BRILIQUE 60 mg, en association à l'aspirine, n'a pas de place en prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) d'au moins un an et à haut risque de développer un événement athérothrombotique.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

▮ Les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde sont à risque de récurrence d'événements athérothrombotiques pouvant engager le pronostic vital.

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

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables du ticagrélor 60 mg est mal établi dans la population de l'AMM, y compris dans la sous-population des patients dont l'IDM date de moins de deux ans.

▮ Il existe une alternative thérapeutique au long cours qui est l'aspirine en monothérapie.

▮ BRILIQUE 60 mg, en association à l'aspirine, n'a pas de place en prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) d'au moins un an et à haut risque de développer un événement athérothrombotique.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de démonstration solide en termes de bénéfice clinique net, du possible impact négatif sur la qualité de vie (saignements et dyspnées, même mineurs, plus fréquents) et des incertitudes sur la transposabilité des 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 datant de plus d'un an.

En conséquence 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 dans l'indication « BRILIQUE en association à l'acide acétylsalicylique est indiqué en 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 », y compris dans la sous-population des patients dont l'IDM date de moins de deux ans.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription 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 athérothrombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) et à haut risque de développer un événement athérothrombotique ».