



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
22 mai 2019

*Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019*

*ticagrélor*

### **BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés**

**B/60 (CIP : 34009 498 874 1)**

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	<b>B01AC24 (antithrombotiques, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire héparine exclue)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Résultats d'études post-inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant <u>un syndrome coronaire aigu (SCA)</u> »</b>

***Avis favorable au maintien de la prise en charge  
dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ISP</b>	<b>En l'état actuel des données, l'appréciation précédente n'est pas modifiée : BRILIQUE est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>BRILIQUE 90 mg en association à l'aspirine est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans l'indication de l'AMM.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 3 décembre 2010  Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none"><li>- 18 février 2016 : octroi d'une AMM pour le dosage à 60 mg<sup>1</sup> ayant modifié le RCP de BRILIQUE 90 mg (RCP commun aux deux dosages), notamment le libellé d'indication (cf. paragraphe 3.1 de l'avis) ;</li><li>- 18 mai 2017 : octroi d'une AMM pour une forme orodispersible de BRILIQUE 90 mg (uniquement agréée aux Collectivités).</li></ul> BRILIQUE 90 mg fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques européen.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AC Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, héparine exclue B01AC24 ticagrélor

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 22/06/2017. Une forme orodispersible de BRILIQUE 90 mg est également disponible mais uniquement aux collectivités<sup>2</sup>.

BRILIQUE 90 mg est indiqué en association à l'aspirine dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu (SCA), pour une durée de 12 mois à compter de l'événement (sauf arrêt cliniquement indiqué).

Dans son avis d'inscription du 7 décembre 2011<sup>3</sup>, la Commission a considéré que :

- le SMR de BRILIQUE 90 mg était important dans son indication « *en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu, incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien (PAC)* ».
- BRILIQUE 90 mg, en association à l'aspirine, apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au clopidogrel dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus en termes d'efficacité.

Dans cet avis d'inscription, la Commission avait souhaité disposer de données complémentaires recueillies en conditions réelles d'utilisation afin de comparer, après un an minimum de suivi, les fréquences des événements graves (décès, décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, saignements) chez les patients traités par ticagrélor 90 mg par rapport aux autres traitements antiagrégants plaquettaires. Elle souhaitait également des

<sup>1</sup> SMR insuffisant (avis BRILIQUE 60 mg de la Commission de la Transparence du 11/01/2017 et du 4/04/2018).

<sup>2</sup> Avis de la Commission du 11/10/2017 d'inscription du complément de gamme BRILIQUE 90 mg comprimés orodispersibles.

<sup>3</sup> Avis de la Commission BRILIQUE 90 mg du 7 décembre 2011.

informations concernant les caractéristiques des patients traités, les conditions d'utilisation et la fréquence des effets indésirables inattendus révélés par l'essai PLATO (cf. libellé complet de la demande en annexe).

Dans le cadre de ce renouvellement d'inscription, le laboratoire a fourni les résultats finaux de deux études observationnelles mises en place en réponse à cette demande (étude cas-témoins AReMIS et étude de cohorte rétrospective SPACE-AA).

A noter que depuis l'avis du 7 décembre 2011, le libellé d'indication de BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés a été modifié (cf. paragraphe 03.1). Cette modification fait suite à l'AMM du dosage de BRILIQUE à 60 mg en février 2016 dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients ayant des antécédents d'IDM datant d'au moins un an et à haut risque de développer un événement athérothrombotique lorsque la prolongation du traitement initial est nécessaire (cf. paragraphe 03.2). BRILIQUE 90 mg n'est pas indiqué dans cette situation. Ces deux dosages ont un RCP commun et notamment le même libellé d'indication :

« 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 ».

Pour rappel, conformément aux avis de la Commission le dosage BRILIQUE 90 mg est remboursable dans son indication en cas de syndrome coronaire aigu<sup>2,3</sup> et le dosage BRILIQUE 60 mg n'est pas remboursable (SMR insuffisant) dans son indication en cas d'antécédents d'IDM datant d'au moins un an chez les patients à haut risque de développer un événement athérothrombotique<sup>1</sup>.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

#### Note :

Depuis le dernier avis de la Commission, un dosage de BRILIQUE à 60 mg a obtenu une AMM, ce qui a conduit à une modification du libellé d'indication de BRILIQUE 90 mg (RCP commun aux deux dosages) comme suit : « BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant :

- o un syndrome coronaire aigu (~~angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien (PAC).~~) »
- o des antécédents d'infarctus du myocarde (IdM) et à haut risque de développer un événement athérothrombotique. »

D'après la rubrique posologie du RCP, seul le dosage à 60 mg est recommandé pour la prolongation du traitement au-delà d'un an 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 » (cf. rubrique 4.2. du RCP). Toutefois, BRILIQUE 60 mg n'est pas remboursé dans cette indication (SMR insuffisant)<sup>1</sup>.

## 03.2 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 du ticagrélor au-delà d'une prolongation du traitement de 3 ans sont limitées. »

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de BRILIQUE 90 mg sont les autres antiagrégants plaquettaires indiqués en association à l'aspirine dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA).

### 04.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>PLAVIX 75 mg et 300 mg</b> (clopidogrel)  Et ses génériques  <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	chez l'adulte dans la prévention des événements liés à l'athérothrombose : - Chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. - Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS).</li> <li>o Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.</li> </ul>	18/12/2002 (inscription SCA ST-)  06/06/2007 (inscription SCA ST+)  20/02/2008 (renouvellement)	Important	ASMR II en termes d'efficacité, versus la prise en charge standard comprenant l'AAS (2002)  ASMR III (modérée) dans la prise en charge des patients suivants : infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS) chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique). (avis du 6 juin 2007)	Oui
<b>EFIENT</b> (prasugrel)  <i>Lilly France</i>	Oui	EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.	15/04/2015 (renouvellement et réévaluation)	Important	ASMR V par rapport à l'association clopidogrel + aspirine dans le traitement des patients ayant un syndrome coronaire aigu devant être traité par intervention coronaire percutanée.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

La ticlopidine (TICLID) n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent compte tenu de sa place marginale dans cette indication ainsi que le précisent différentes recommandations<sup>24,25,26</sup>.

## **04.2** Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### **Conclusion**

**Les comparateurs cliniquement pertinents de BRILIQUE 90 mg sont les médicaments cités dans le tableau.**

## 05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	7 décembre 2011 (Inscription BRILIQUE 90 mg)
<b>Indication</b>	« BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronarien (PAC). »
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	En association à l'aspirine, BRILIQUE apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR de niveau IV</b> ) par rapport au clopidogrel dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus en termes d'efficacité.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	BRILIQUE (ticagrelor) en association à l'aspirine est un traitement de 1 <sup>ère</sup> intention dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus.  La Commission estime que la place du ticagrélor dans la prise en charge des SCA reste à établir : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Par rapport au clopidogrel : sur la base des résultats de l'étude PLATO, le ticagrélor représente une alternative au clopidogrel, quel que soit le type de SCA et ses modalités de prise en charge.</li> <li>- Par rapport au prasugrel (EFIENT) : en l'absence de comparaison directe, il est difficile de comparer la place du ticagrélor à celle du prasugrel. La comparaison indirecte des données des études ayant comparé prasugrel au clopidogrel et ticagrélor au clopidogrel n'est pas possible (populations différentes en termes de prise en charge ayant conduit à une indication AMM différente pour les deux produits). Prasugrel n'est indiqué que chez les patients ayant un SCA traités par ICP.</li> </ul>
<b>Etudes demandées</b>	Cf. annexe

## 06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 06.1 Analyses complémentaires de l'étude randomisée PLATO dans le syndrome coronaire aigu

Parmi les données fournies, le laboratoire a présenté de nombreuses analyses exploratoires de l'étude PLATO ayant fait l'objet d'une publication, notamment des analyses dans des sous-groupes pré-spécifiés ou non (selon le mode de prise en charge, le type de SCA, la présence de comorbidités,...)<sup>4</sup>. Ces données exploratoires, pour certaines déjà prises en compte dans l'avis initial d'inscription, ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 06.2 Données issues des études observationnelles réalisées en réponse à la demande de la Commission

Pour répondre à la demande de la Commission de disposer de données recueillies en conditions réelles d'utilisation, deux études ont été mises en place par le laboratoire :

- **l'étude cas-cohorte comparative AREMIS** (*Antiplatelet and Recurrent Myocardial Infarction Study*), menée à partir des données du système PGRx ;
- **l'étude de cohorte SPACE-AA** (*Secondary Prevention of Acute Coronary Events with Antiplatelet Agents: a cohort study in the SNIIRAM database*), à partir de la base de données de l'Assurance Maladie SNIIRAM.

Les résultats de deux autres études observationnelles étrangères ont été présentés par le laboratoire, l'une réalisée à partir du registre suédois SWEDEHEART et publiée<sup>5</sup>, l'autre à partir du registre national de santé danois (non publiée). Au-delà des limites méthodologiques inhérentes à ce type d'étude observationnelle, ces données soulèvent par ailleurs des incertitudes quant à leur transposabilité à la population française compte tenu de la prise en charge des SCA qui peut différer selon les pays. Considérant l'existence d'études françaises, plus pertinentes pour répondre à la demande initiale de la Commission, ces études étrangères ne seront pas détaillées.

#### 6.2.1 Etude de cohorte rétrospective SPACE-AA (SNIIRAM)

##### 6.2.1.1 Méthode

Etude SPACE-AA <sup>6</sup>	
<b>Objectifs principaux</b>	Estimer l'incidence à 1 an du critère de jugement principal d'efficacité (décès toutes causes, hospitalisation pour SCA, hospitalisation pour AVC ischémique ou indéterminé) et du critère de jugement principal de tolérance (hospitalisation pour hémorragie majeure) chez des patients sous ticagrélol ou un autre AAP en prévention secondaire post-SCA
<b>Parmi les objectifs secondaires</b>	Comparer l'incidence à 1 an du critère de jugement principal d'efficacité, de tolérance, et des critères secondaires, entre les différents AAP. Décrire les conditions d'utilisation, les caractéristiques des patients hospitalisés pour SCA et les taux d'arrêts/changements de traitement selon l'AAP reçu à la sortie d'hospitalisation.
<b>Schéma</b>	Etude de cohorte rétrospective comparative
<b>Source</b>	Base de données médico-administrative SNIIRAM

<sup>4</sup> Cf. références des publications versées en ANNEXE.

<sup>5</sup> Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Outcomes in Patients Treated With Ticagrelor or Clopidogrel After Acute Myocardial Infarction: Experiences From SWEDEHEART Registry. *Eur Heart J* 2016.

<sup>6</sup> Blin P, Dureau-Pournin C, Benichou J, Bonello L, et al. Secondary prevention of acute coronary events with antiplatelet agents (SPACE-AA). One -year real-world effectiveness and safety cohort study in the French nationwide claims database. *Atherosclerosis*.2018.

<b>Populations d'analyse</b>	<p>La population d'analyse prédéfinie dans le protocole répondait aux critères suivants (dite « <b>population sensible</b> ») :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients avec un diagnostic principal d'hospitalisation (avec ou sans passage en USIC) pour SCA en 2013,</li> <li>- quelle que soit la prise en charge (médicamenteuse, Intervention coronarienne percutanée ICP ou pontage aorto-coronaire PAC),</li> <li>- vivant à la sortie de l'hospitalisation,</li> <li>- avec un historique et un suivi d'au moins un an dans la base de données (sauf en cas de décès du patient pendant la période de l'étude),</li> <li>- sans séjour en centre de réhabilitation dans les 30 jours suivant l'hospitalisation.</li> </ul> <p>Une seconde population, non mentionnée dans le protocole ni dans le plan d'analyse statistique, a été définie à posteriori à la demande du comité scientifique constituée de patients de la population sensible ayant séjourné au moins 1 jour en USIC pendant l'hospitalisation index dite « <b>population spécifique</b> »<sup>7</sup>.</p>
<b>Exposition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>date index (inclusion)</b> date de sortie d'une 1<sup>ère</sup> hospitalisation pour SCA entre le 01/01/2013 et le 31/12/2013,</li> <li>- <b>exposition aux AAP</b> : 1<sup>ère</sup> dispensation d'AAP dans les 30 jours après la date index,</li> <li>- <b>groupes de traitement</b> : ticagrélol (± aspirine), prasugrel (± aspirine), clopidogrel (± aspirine), aspirine seule et pas d'AAP,</li> <li>- <b>switch AAP</b> : délivrance d'un autre AAP (ticagrélol, prasugrel, clopidogrel) au cours du suivi</li> <li>- <b>arrêt du traitement AAP</b> : absence de dispensation après la durée de la dernière délivrance plus une période de grâce de 30 jours,</li> <li>- <b>arrêt ou switch</b> : date de la dernière délivrance plus la durée de la dernière dispensation ou la date de switch,</li> <li>- <b>période d'exposition aux AAP</b> : période de la date index et à la date de dernière délivrance plus la durée de la dernière dispensation pour les patients ayant arrêté l'AAP ou à la date de switch ou à la fin du suivi.</li> </ul>
<b>Critères d'évaluation</b>	<p><b>Critère principal d'efficacité</b> : critère composite associant (premier événement) décès toutes causes, SCA et AVC ischémique ou d'origine indéterminée.</p> <p><b>Critères secondaires d'efficacité</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- critère composite associant (premier événement) décès toutes causes, SCA, revascularisation (ICP ou PAC), et AVC ischémique ou d'origine indéterminée,</li> <li>- analyse de chaque composant du critère composite individuellement.</li> </ul> <p><b>Critère principal de tolérance</b> : hémorragies majeures nécessitant une hospitalisation</p> <p>Les critères d'évaluation étaient définis de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>SCA</b> : une hospitalisation avec un diagnostic principal code ICD-10 I20.0 (angor instable) ou I21 (IDM aigu).</li> <li>- <b>SCA et soins intensifs</b> : une hospitalisation avec un diagnostic principal de SCA et un séjour en USIC durant l'hospitalisation</li> <li>- <b>Revascularisation cardiaque</b> : une hospitalisation pour ICP ou PAC</li> <li>- <b>Décès</b> : toutes les causes de décès</li> <li>- <b>AVC</b> : hospitalisation avec un diagnostic principal d'AVC ischémique ou indéterminé</li> <li>- <b>Hémorragies majeures</b> : une hospitalisation avec un diagnostic principal de saignement, incluant l'AVC hémorragique.</li> </ul>
<b>Analyses statistiques</b>	<p>Pour rappel, l'objectif principal de cette étude était descriptif. La comparaison des différents traitements répondait aux objectifs secondaires.</p> <p><b>Analyse principale</b> : dans la population sensible, pendant la période d'exposition au traitement (« <i>on treatment</i> »).</p> <p><b>Analyses de sensibilité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévues au protocole : AVC non définis considérés comme des AVC hémorragiques,</li> <li>- Post-hoc sur recommandation du comité scientifique : analyses stratifiées selon l'âge (&lt;65 ans, ≥ 65 ans et &lt; 80 ans, ≥ 80 ans), l'existence d'un diabète, intervention coronaire percutanée, SCA incident, type de centre hospitalier</li> </ul> <p><b>Analyses non prévues au protocole à la demande du comité scientifique (analyses post-</b></p>

<sup>7</sup> En analysant la base du SNIIRAM avec le codage PMSI SCA, 87% des patients traités par ticagrélol et clopidogrel présentaient un séjour en USIC (Unité de Soins Intensifs Cardiologiques) contre seulement 61% pour le clopidogrel. Compte tenu de la proportion importante d'hospitalisation pour SCA index sans séjour en USIC, en particulier dans le groupe clopidogrel, le comité scientifique a recommandé que soit conduite une analyse secondaire prenant en compte les seuls patients ayant un codage PMSI de SCA associé avec un séjour en USIC durant l'hospitalisation index (population « spécifique »).

**hoc**) : des analyses complémentaires ont été réalisées en prenant en compte les seuls patients ayant séjourné en USIC durant l'hospitalisation index (population « spécifique »).

L'incidence des critères d'évaluation a été estimée pour chaque AAP au cours de la période d'exposition en utilisant les méthodes de survie :

- **Analyses descriptives** : taux d'incidence en personne-années (PA) et estimateur de Kaplan-Meier ;
- **Comparaisons des incidences à un an** : modèle à risques proportionnels de Cox (hazard ratio HR et intervalle de confiance IC à 95%)
  - o Analyse brute
  - o Analyse ajustée : sur le score de propension à haute dimension (SPhd)<sup>8</sup>, le genre, l'âge, la délivrance d'aspirine à la date index, le SCA incident / nouveau sujet traité par AAP et l'exposition à au moins un des 4 médicaments recommandés après un SCA (béta-bloquant, aspirine, statine, IEC ou AAIL) au cours de l'exposition par AAP, en tant que variables dépendantes du temps (analyse ajustée)
  - o Analyse après appariement (1:1) : sur la base d'un score de propension à haute dimension (SPhd), du sexe, de l'âge à date index ( $\pm 1$  an) et du diagnostic de l'hospitalisation index pour SCA (angor instable, STEMI et NSTEMI).
- Modèle de régression de Poisson ou quasi-Poisson pour comparer le risque à un an du critère d'évaluation quand le nombre d'événements est inférieur ou égal à 100.

Les membres du comité scientifique ont recommandé de ne pas considérer le décès comme un risque compétitif, dans la mesure où les décès sont pour la plupart un événement cardiovasculaire dans la première année post-IDM<sup>9</sup>.

L'appariement a été réalisé pour permettre les comparaisons suivantes :

- ticagrélol ( $\pm$  aspirine) *versus* clopidogrel ( $\pm$  aspirine),
- ticagrélol ( $\pm$  aspirine) *versus* prasugrel ( $\pm$  aspirine).

Le score de propension à haute dimension a été estimé pour chaque diagnostic (angor instable, STEMI, NSTEMI) et pour chaque comparaison (6 SPhd au total), en utilisant un modèle de régression logistique incluant de nombreuses variables dont :

- des variables fixes (âge, genre, CMU-c, ICP et PAC pendant l'hospitalisation index, durée de l'hospitalisation index,  $\geq 1$  dispensation d'aspirine avant la date index, catégorie d'hôpital, USIC durant l'hospitalisation index, SCA incident, sujet nouvellement traité par AAP et index de comorbidité de Charlson) ;
- 160 covariables sélectionnées pendant l'année précédant l'hospitalisation index issues de 5 groupes : ALD, hospitalisations, dispensations de médicaments cardiovasculaires, dispensations de médicaments non cardiovasculaires, visites médicales ou paramédicales et examens biologiques.

Facteurs de confusion pris en compte à la fois pour l'appariement et l'ajustement :

- sexe, âge et couverture CMU-c à la date index,
- diagnostic à l'hospitalisation index (angor instable, STEMI, NSTEMI),
- index de comorbidité de Charlson synthétisant les comorbidités à la date index, en utilisant les diagnostics hospitaliers, les ALD, les procédures médicales au cours des hospitalisations et les dispensations de médicaments dans l'année précédant la date index,
- score de propension à haute dimension (SPhd).

**Autres analyses descriptives** : les caractéristiques des patients ont été décrites en fonction du traitement AAP à la date index, pour la population totale (brute, stratifiée sur les quintiles du SPhd, ajustée) et après appariement.

### 6.2.1.2 Résultats

Au total, 117 911 patients avec un diagnostic principal de sortie d'hospitalisation de SCA, sans antécédent de SCA ou de cardiopathie ischémique dans les 30 jours, ont été identifiés dans le SNIIRAM sur l'année 2013. Conformément aux critères d'inclusion, environ 70% (n=83 034/117 911) de ces patients ont été inclus dans la population de l'étude (population sensible).

A noter que la population « spécifique » (cf. méthode), définie a posteriori, représentait 50% à 90% de la population « sensible » selon l'AAP.

<sup>8</sup> Probabilité d'être traité par un des AAP (ticagrélol vs. clopidogrel, ticagrélol vs. prasugrel) après l'hospitalisation index pour SCA.

<sup>9</sup> 85% dans l'étude PLATO et 65% dans une cohorte suédoise utilisant les registres de santé nationaux (Jernberg 2015).

**Tableau 1. Etude SPACE-AA : flow-chart de l'étude**

	Population sensible n	Population spécifique n (post-hoc)
<b>Critères d'inclusion</b> 1 <sup>ère</sup> hospitalisation diagnostic principal de sortie de l'hôpital pour SCA, sans antécédent de SCA ou de cardiopathie ischémique dans les 30 jours précédant cette hospitalisation	<b>117 911</b>	<b>76 844</b>
- avec ou sans séjour en USIC	<b>X</b>	<b>X</b>
- au moins un jour en USIC		
<b>Critères de non inclusion</b>	<b>34 877</b>	<b>22 747</b>
Durée de l'hospitalisation index = 0 jour et en vie à la sortie de l'hôpital	5 452	748
Identification incertaine (plusieurs jumeaux ou bénéficiaires)	107	68
Moins de 18 ans à la date index	12	6
Moins de 365 jours d'historique dans le SNIIRAM avant la date index	2 804	2 095
Décès durant l'hospitalisation index	6 065	3 911
En vie à la sortie de l'hôpital et sans aucun remboursement de soins dans les 365 jours après la date index	3 035	1 888
Centre de réhabilitation dans les 30 jours après la date index	17 402	14 031
<b>Populations totales incluses dans l'étude</b>	<b>83 034</b>	<b>54 097</b>
Clopidogrel (± aspirine)	32 884	19 796
Ticagrélol (± aspirine)	15 625	13 916
Prasugrel (± aspirine)	9 265	8 242
Aspirine seule	14 429	7 068
Pas d'AAP (pas de dispensation dans les 30 jours après la sortie)	10 754	5 026
Autre : 1 <sup>ère</sup> dispensation avec clopidogrel ± ticagrélol ± prasugrel	77	49
<b>Populations appariées</b>	<b>n par groupe</b>	<b>n par groupe</b>
Ticagrélol <i>versus</i> clopidogrel	11 054	9 224
Ticagrélol <i>versus</i> prasugrel	7 503	6 752

**► Analyse descriptive des patients hospitalisés pour SCA (population totale dite « sensible »)**

**Caractéristiques démographiques**

Les populations incluses avaient des caractéristiques différentes selon l'AAP reçu. A la date index, les patients traités par clopidogrel étaient plus âgés et plus souvent des hommes que ceux traités par ticagrélol ou prasugrel. Ainsi 1% à 12% des patients sous ticagrélol ou prasugrel étaient âgés d'au moins 80 ans contre 33% des patients sous aspirine seule ou sous clopidogrel et 29,2% des patients sans traitement AAP.

Globalement, les mêmes différences ont été observées dans la population spécifique.

**Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'hospitalisation selon l'AAP délivré dans les 30 jours (population sensible avant appariement)**

	No APA n = 10754	ASA alone n = 14429	Clopidogrel n = 32884	Prasugrel n = 9265	Ticagrelor n = 15625	Total n = 82957
<b>Gender, n (%)</b>						
Male	6027 (56.0)	8812 (61.1)	22255 (67.7)	7915 (85.4)	11888 (76.1)	56897 (68.6)
Female	4727 (44.0)	5617 (38.9)	10629 (32.3)	1350 (14.6)	3737 (23.9)	26060 (31.4)
<b>Age (in years)</b>						
Size (missing)	10754 (0)	14429 (0)	32884 (0)	9265 (0)	15625 (0)	82957 (0)
Mean (± SD)	68.4 (15.7)	71.5 (13.7)	71.9 (12.7)	58.6 (10.1)	63.8 (12.6)	68.4 (13.8)
Median	69.0	73.0	74.0	59.0	64.0	69.0
[p25% - p75%]	[57.0;81.0]	[62.0;82.0]	[63.0;82.0]	[51.0;66.0]	[55.0;74.0]	[58.0;80.0]
[Min - Max]	[18.0;103.0]	[18.0;107.0]	[18.0;103.0]	[22.0;93.0]	[19.0;103.0]	[18.0;107.0]
<b>Age (in categories), n (%)</b>						
< 65 years	4210 (39.1)	4466 (31.0)	9370 (28.5)	6499 (70.2)	8106 (51.9)	32651 (39.4)
[65 - 80] years	3404 (31.7)	5201 (36.0)	12656 (38.5)	2652 (28.6)	5610 (35.9)	29523 (35.6)
≥ 80 years	3140 (29.2)	4762 (33.0)	10858 (33.0)	114 (1.2)	1909 (12.2)	20783 (25.0)

**Facteurs de risque et comorbidités des patients**

Environ ¼ des patients des groupes ticagrélol et prasugrel avaient été hospitalisés l'année précédant l'inclusion dans l'étude, contre plus de 40% des patients du groupe clopidogrel. Quel

que soit le facteur de risque cardiovasculaire considéré (cf. tableau 3), leur fréquence était supérieure dans les groupes clopidogrel et aspirine par rapport aux groupes ticagrélor et prasugrel. Il en est de même pour les autres comorbidités identifiées (insuffisance rénale, cancer,...). Ces observations ont été similaires dans la population spécifique.

Une dispensation d'antithrombotique l'année précédant l'hospitalisation a été identifiée chez plus des 2/3 des patients des groupes clopidogrel et aspirine, contre environ 1/3 des patients des groupes ticagrélor et prasugrel.

**Tableau 3. Etude SPACE-AA : comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaires (population sensible avant appariement)**

	No APA n = 10754	ASA alone n = 14429	Clopidogrel n = 32684	Prasugrel n = 9265	Ticagrelor n = 15625	Total n = 82957
<b>At least one of the following cardiac risk factors in the year before index ACS hospitalisation, n (%)</b>						
Diabetes mellitus	2525 (23.5)	4090 (28.3)	9509 (28.9)	2088 (22.5)	3260 (20.9)	21472 (25.9)
Hypertension	2939 (27.3)	4229 (29.3)	9418 (28.6)	1168 (12.6)	2206 (14.1)	19960 (24.1)
Coronary artery disease (CAD)	1666 (15.5)	2719 (18.8)	6911 (21.0)	1091 (11.8)	1526 (9.8)	13913 (16.8)
Congestive heart failure	1268 (12.0)	1533 (10.6)	2756 (8.4)	200 (2.2)	429 (2.7)	6206 (7.5)
Peripheral arterial disease (PAD)	626 (5.8)	1080 (7.5)	2928 (8.9)	283 (3.1)	611 (3.9)	5528 (6.7)
Acute coronary syndrome (ACS)	570 (5.3)	832 (5.8)	2399 (7.3)	469 (5.1)	518 (3.3)	4788 (5.8)
Ischemic or undefined stroke	368 (3.6)	523 (3.6)	1105 (3.4)	74 (0.8)	233 (1.5)	2323 (2.8)
Major bleeding	463 (4.3)	533 (3.7)	918 (2.8)	95 (1.0)	182 (1.2)	2191 (2.6)
<b>At least one of the following other comorbidities in the year before index ACS hospitalisation, n (%)</b>						
Active cancer	1469 (13.6)	2129 (14.8)	4827 (14.7)	579 (6.2)	1417 (9.1)	10411 (12.5)
Abnormal renal function	764 (7.4)	977 (6.8)	1988 (6.0)	141 (1.5)	313 (2.0)	4213 (5.1)
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	479 (4.5)	687 (4.8)	1393 (4.2)	156 (1.7)	305 (2.0)	3020 (3.6)
Abnormal liver function	229 (2.1)	226 (1.6)	433 (1.3)	90 (1.0)	143 (0.9)	1121 (1.4)

### SCA index et type de prise en charge (population sensible)

Le type de SCA ayant conduit à l'hospitalisation variait selon le groupe de traitement : le clopidogrel et l'aspirine seule étaient principalement prescrits pour un angor instable tandis qu'il s'agissait d'un STEMI pour plus de 50% des patients traités par ticagrélor et prasugrel (cf. tableau 4). La part des STEMI était plus importante chez les patients ayant séjourné enUSIC.

Une ICP a été pratiquée plus fréquemment chez les patients des groupes ticagrélor et prasugrel (environ 90%) que chez les patients du groupe clopidogrel (environ 67%). De même la part des patients hospitalisés au moins en partie enUSIC était moindre dans le groupe clopidogrel que dans les groupes ticagrélor et prasugrel (61% versus 87%). Peu de pontages aorto-coronaires ont été pratiqués (<1% sauf pour l'aspirine) quel que soit le traitement.

**Tableau 4. Etude SPACE-AA : SCA index et prise en charge (population sensible avant appariement)**

	No APA n = 10754	ASA alone n = 14429	Clopidogrel n = 32884	Prasugrel n = 9265	Ticagrelor n = 15625	Total n = 82957
<b>Primary diagnosis, n (%)</b>						
I20.0 (Unstable angina)	7572 (70.4)	9651 (66.9)	18325 (55.7)	2482 (26.8)	4945 (31.6)	42975 (51.8)
I21 (Acute myocardial infarction)	3182 (29.6)	4778 (33.1)	14559 (44.3)	6783 (73.2)	10680 (68.4)	39982 (48.2)
STEMI (I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9)	2160 (20.1)	3058 (21.2)	9999 (30.4)	5987 (64.6)	7891 (50.5)	29095 (35.1)
NSTEMI (I21.4)	1022 (9.5)	1720 (11.9)	4560 (13.9)	796 (8.6)	2789 (17.8)	10887 (13.1)
<b>Intensive care, n (%)</b>	<b>5691 (52.9)</b>	<b>7730 (53.6)</b>	<b>20098 (61.1)</b>	<b>8043 (86.8)</b>	<b>13654 (87.4)</b>	<b>55216 (66.6)</b>
<b>Number of days in intensive care *</b>						
Size (missing)	5691 (0)	7730 (0)	20098 (0)	8043 (0)	13654 (0)	55216 (0)
Mean (± SD)	7.2 (10.2)	7.8 (8.4)	6.5 (5.5)	5.1 (3.1)	5.0 (3.6)	6.2 (6.1)
Median	4.0	5.0	5.0	5.0	4.0	5.0
[p25% - p75%]	[2.0;8.0]	[3.0;10.0]	[3.0;8.0]	[3.0;6.0]	[3.0;6.0]	[3.0;7.0]
[Min - Max]	[1.0;154.0]	[1.0;105.0]	[1.0;105.0]	[1.0;44.0]	[1.0;86.0]	[1.0;154.0]
<b>Category of hospital, n (%)</b>						
Teaching hospital-Regional hospital	3720 (34.6)	4709 (32.6)	8723 (26.5)	2994 (32.3)	5202 (33.3)	25348 (30.6)
Hospital	4285 (39.8)	6081 (42.1)	13041 (39.7)	3581 (38.7)	6290 (40.3)	33278 (40.1)
Private hospital	2749 (25.6)	3639 (25.2)	11120 (33.8)	2690 (29.0)	4133 (26.5)	24331 (29.3)
<b>Index hospitalisation duration (in days)</b>						
Size (missing)	10754 (0)	14429 (0)	32884 (0)	9265 (0)	15625 (0)	82957 (0)
Mean (± SD)	6.9 (10.0)	7.5 (8.9)	6.4 (6.0)	5.2 (3.4)	5.4 (4.0)	6.4 (6.8)
Median	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
[p25% - p75%]	[2.0;8.0]	[2.0;9.0]	[3.0;8.0]	[3.0;6.0]	[3.0;7.0]	[3.0;8.0]
[Min - Max]	[1.0;154.0]	[1.0;251.0]	[1.0;107.0]	[1.0;51.0]	[1.0;86.0]	[1.0;251.0]
<b>At least one of the following procedures performed (CCAM code classification), n (%)</b>						
Circulatory system	10131 (94.2)	13796 (95.6)	32233 (98.0)	9221 (99.5)	15546 (99.5)	80927 (97.6)
Percutaneous coronary intervention (PCI)	1190 (11.1)	1562 (10.8)	21878 (66.5)	8521 (92.0)	13658 (87.4)	46809 (56.4)
Angiography	6045 (56.2)	8877 (61.5)	12051 (36.6)	1856 (20.0)	3841 (24.6)	32670 (39.4)
Coronary artery bypass graft (CABG)	208 (1.9)	778 (5.4)	182 (0.6)	6 (0.1)	17 (0.1)	1191 (1.4)

\* Among those concerned

## Modalités d'utilisation de l'AAP

### Co-prescriptions

Pour la plupart des patients, le ticagrelor était co-prescrit avec d'autres médicaments de prévention cardiovasculaire habituels : hypolipémiant (principalement les statines) pour 97,4%, bêtabloquants pour 91,4 % et ICE ou AAIL pour 71,0 %. Ces pourcentages étaient semblables dans le groupe prasugrel (respectivement 97,5 %, 92,0 % et 73,3 %) et inférieurs dans le groupe clopidogrel (90,5 %, 83,4 %, 54,7 % respectivement).

Conformément à l'AMM, une co-dispensation d'aspirine dans les 30 jours suivant la sortie d'hospitalisation a été identifiée chez 85% à 90% des patients selon le groupe.

### Durée du traitement et persistance

La durée médiane de suivi était de 12 mois pour l'ensemble des groupes. La durée médiane d'exposition a été de 275 jours pour le ticagrelor, 269 jours pour le clopidogrel et 296 jours pour le prasugrel. Ces durées étaient similaires dans la population spécifique.

Dans la population sensible totale, l'incidence cumulée à 12 mois des arrêts ou switch d'AAP était de 38,6% IC95%[37,8 ; 39,3] dans le groupe ticagrelor, de 36,8% IC95%[36,3;37,4] dans le groupe clopidogrel, de 30,9% IC95%[30,0 ; 31,9] dans le groupe prasugrel et de 54,1% IC95%[53,3 ; 54,9] dans le groupe aspirine seule (majoritairement des arrêts pour les 3 anti P2Y12).

Dans les populations appariées, l'incidence cumulée à un an des arrêts ou switchs du traitement AAP était de :

- Comparaisons ticagrelor *versus* clopidogrel : respectivement 41,5% [40,6 ; 42,4] *versus* 31,3% [30,5 ; 32,2],
- Comparaisons ticagrelor *versus* prasugrel : respectivement 34,3% [33,3 ; 35,4] *versus* 30,2% [29,2 ; 31,2].

L'ensemble de ces résultats suggère des arrêts ou changements de traitement plus fréquents sous ticagrelor que sous clopidogrel ou prasugrel. Ces résultats ont été similaires dans la population spécifique.

## ► Description des populations appariées

### Effectifs

En raison des différences importantes entre les populations selon l'AAP reçu, une part importante des patients n'a pu être appariée.

Pour les comparaisons ticagrélol versus clopidogrel, ont été appariés :

- population sensible : respectivement 71% et 34% des patients de la population totale (soit respectivement 29% et 66% des patients non retenus),
- population spécifique : respectivement 66% et 47% des patients de la population totale, soit 83% de la population sensible appariée.

Pour les comparaisons ticagrélol versus prasugrel, ont pu être appariés:

- population sensible : respectivement 48% et 81% des patients de la population totale (soit respectivement 52% et 19% des patients non retenus),
- population spécifique : respectivement 49% et 82% des patients de la population totale, soit 90% de la population sensible appariée.

### Caractéristiques des patients (population sensible)

Après ajustement sur le SPhd<sup>10</sup> et appariement sur les critères pré-définis (cf. méthode), les différences standardisées entre les groupes visant à être comparés ont été nettement réduites (toutes < 10% et < 2% pour la plupart des variables) pour les différentes caractéristiques cliniques d'intérêt (cf. tableau 5).

On peut noter des différences importantes entre les populations selon la comparaison. Ainsi, les patients appariés pour les comparaisons ticagrélol/prasugrel étaient entre autres plus jeunes, avaient plus fréquemment un SCA-ST+ et avaient plus souvent eu une ICP que ceux appariés pour les comparaisons ticagrélol/clopidogrel.

---

<sup>10</sup> Score de propension à haute dimension

**Tableau 5. Comparaison des caractéristiques des patients appariés (population sensible)**

	Clopidogrel n = 11054	Ticagrelor n = 11054	SD** (%)	Prasugrel n = 7503	Ticagrelor n = 7503	SD** (%)
Gender *, n (%)			0.0			0.0
Male	8147 (73.7)	8147 (73.7)		6382 (85.1)	6382 (85.1)	
Age at index ACS hospitalisation (in years) *			0.0			-0.1
Mean (± SD)	66.5 (12.3)	66.5 (12.3)		58.9 (10.0)	58.9 (10.0)	
Median	67.0	67.0		59.0	59.0	
Patients covered by CMU-c at index ACS hospitalisation *, n (%)	502 (4.5)	529 (4.8)	1.2	515 (6.9)	491 (6.5)	-1.3
Primary diagnosis of the index ACS hospitalisation, n (%)						
I20.0 (Unstable angina)	4059 (36.7)	4059 (36.7)	0.0	1811 (24.1)	1811 (24.1)	0.0
I21 STEMI (I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9)	5101 (46.1)	5101 (46.1)	0.0	5050 (67.3)	5050 (67.3)	0.0
I21 NSTEMI (I21.4)	1894 (17.1)	1894 (17.1)	0.0	842 (8.8)	842 (8.8)	0.0
Index ACS hospitalisation total duration (in days) *			-2.4			-4.1
Mean (± SD)	5.9 (4.3)	5.8 (4.4)		5.3 (3.2)	5.1 (3.5)	
Median	5.0	5.0		5.0	4.0	
PCI during index hospitalisation *, n (%)	9189 (83.1)	9232 (83.5)	1.0	6995 (93.2)	6965 (92.8)	-1.6
CABG during index hospitalisation *, n (%)	16 (0.1)	17 (0.2)	0.2	3 (0.0)	0 (0.0)	-2.8
Intensive care during index hospitalisation *, n (%)	9260 (83.8)	9239 (83.5)	-0.5	6712 (89.5)	6697 (89.3)	-0.6
Number of days in intensive care during index hospitalisation			-4.8			-7.8
Mean (± SD)	4.6 (4.1)	4.4 (4.2)		4.5 (3.2)	4.3 (3.5)	
Median	4.0	4.0		4.0	4.0	
Category of hospital of the index hospitalisation *, n (%)						
Teaching hospital-Regional hospital	3347 (30.3)	3337 (30.2)	-0.2	2399 (32.0)	2379 (31.7)	-0.8
Hospital	4401 (40.4)	4406 (39.9)	-1.0	2982 (39.7)	3025 (40.3)	1.2
Private hospital	3246 (29.4)	3311 (30.3)	1.3	2122 (28.3)	2099 (28.0)	-0.7
Incident ACS - Naïve APA *, n (%)	8405 (76.0)	8430 (76.3)	0.5	6023 (80.3)	6028 (80.3)	0.2
Charlson comorbidity index (in categories) *, n (%)						
[0-1]	382 (3.5)	417 (3.8)	1.7	272 (3.6)	242 (3.2)	-2.2
[2-3]	2696 (24.4)	2789 (25.2)	1.9	3069 (40.9)	2975 (39.7)	-2.6
[4-5]	3807 (34.4)	3659 (33.1)	-2.8	3804 (50.7)	2872 (38.3)	-7.5
[6-7]	2720 (24.6)	2717 (24.5)	-0.1	1152 (15.4)	1101 (14.7)	-1.9
>7	1449 (13.1)	1472 (13.3)	0.6	407 (5.4)	313 (4.2)	-5.9
≥ 1 LTD declared before index ACS hospitalisation, n (%)	8966 (81.1)	9112 (82.4)	3.4	6093 (81.2)	6166 (82.2)	2.5
≥ 1 hospitalisation in the year before index ACS hospitalisation, n (%)	3518 (31.8)	3397 (30.7)	-2.4	1729 (23.0)	1682 (22.4)	-1.5
≥ 1 dispensation in the year before index ACS hospitalisation, n (%)	10540 (95.4)	10530 (95.3)	-0.4	6824 (91.0)	6857 (91.4)	1.6
≥ 1 of the following cardiac risk factors in the year before index ACS hospitalisation, n (%)						
Diabetes mellitus	2505 (22.7)	2509 (22.7)	0.1	1506 (20.1)	1467 (19.6)	-1.3
Hypertension	1952 (17.7)	1883 (16.9)	-2.1	783 (10.4)	711 (9.5)	-3.2
Coronary artery disease (CAD)	1184 (10.7)	1173 (10.6)	-0.3	580 (7.7)	544 (7.3)	-1.8
Congestive heart failure	397 (3.6)	370 (3.3)	-1.3	121 (1.6)	117 (1.6)	-0.4
Peripheral arterial disease (PAD)	539 (4.9)	530 (4.8)	-0.4	205 (2.7)	232 (3.1)	2.1
Acute coronary syndrome (ACS)	384 (3.3)	358 (3.2)	-0.3	167 (2.2)	146 (1.9)	-2.1
Ischemic or undefined stroke	236 (2.1)	200 (1.8)	-2.3	54 (0.7)	77 (1.0)	3.3
Major bleeding	200 (1.8)	155 (1.4)	-3.2	72 (1.0)	73 (1.0)	0.1
≥ 1 of the following other comorbidities in the year before index ACS hospitalisation, n (%)						
Active cancer	1240 (11.2)	1190 (10.8)	-1.4	487 (6.5)	476 (6.3)	-0.7
Abnormal renal function	293 (2.7)	276 (2.5)	-1.0	92 (1.2)	80 (1.1)	-1.5
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	286 (2.6)	264 (2.4)	-0.1	111 (1.5)	97 (1.3)	-1.8
Abnormal liver function	140 (1.3)	110 (1.0)	-2.6	72 (1.0)	73 (1.0)	0.1

\* Fixed variables of the hdPS; \*\* Standardized difference

## ► Analyse principale : taux d'incidence des critères d'évaluation

Pour rappel, l'analyse principale était purement descriptive. Elle a été réalisée dans la population sensible sur la période sous traitement.

### Incidence cumulée à un an après appariement (Kaplan-Meier)

Dans les populations sensibles appariées ticagrelor versus clopidogrel, les incidences ont été :

- critère principal d'efficacité : ticagrelor 13,2% IC95% [12,5 ; 13,9] et clopidogrel 12,5% IC95% [11,9 ; 13,2] ;
- critère principal de tolérance (hémorragies majeures) : ticagrelor 2,2% IC95% [1,9 ; 2,6] et clopidogrel 1,9% IC95% [1,6 ; 2,2] ;
- mortalité toutes causes : ticagrelor 2,2% IC95% [1,9 ; 2,5] et clopidogrel 2,8% IC95% [2,5 ; 3,2] ;
- SCA : ticagrelor 11,0% IC95% [10,4 ; 11,7] et clopidogrel 9,7% IC95% [9,2 ; 10,3] ;
- AVC non-hémorragique : ticagrelor 0,5% IC95% [0,4 ; 0,7] et clopidogrel 0,7% IC95% [0,5 ; 0,9].

Dans les populations sensibles appariées ticagrelor versus prasugrel, les incidences ont été :

- critère d'évaluation principal d'efficacité : ticagrelor 10,8% IC95% [10,1 ; 11,6] et prasugrel 10,5% IC95% [9,8 ; 11,3] ;
- critère principal de tolérance (hémorragies majeures) : ticagrelor 1,3% IC95% [1,0 ; 1,6] et prasugrel 1,3% IC95% [1,0 ; 1,7] ;
- mortalité toutes causes : ticagrelor 1,1% IC95% [0,9 ; 1,4] et prasugrel 1,0% IC95% [0,7 ; 1,2] ;
- SCA : ticagrelor 9,7% IC95% [9,0 ; 10,5] et prasugrel 9,4% IC95% [8,7 ; 10,1] ;
- AVC non-hémorragique : ticagrelor 0,2% IC95% [0,1 ; 0,3] et prasugrel 0,4% IC95% [0,3 ; 0,6].

## ► Analyses secondaires : comparaisons entre AAP

### **Critère principal d'efficacité (populations sensibles appariées)**

#### Comparaisons ticagrélol versus clopidogrel

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes sur l'incidence de survenue à un an du critère principal d'évaluation (premier événement parmi SCA, AVC ischémique ou non déterminé, décès), stratifié sur le type de SCA : HR=1,08 IC95% [1,00 ; 1,17]. Les résultats de l'analyse basée sur un modèle de Cox portant sur la population totale après ajustement ont été cohérents (HR=1,10 IC95% [1,04 ; 1,18]).

S'agissant de l'analyse des critères pris individuellement, une différence a été observée en faveur du clopidogrel pour le SCA (11,0% versus 9,7% ; HR=1,16 [1,06 ; 1,26]) et en faveur du ticagrélol pour les décès toutes causes (2,2% versus 2,8% ; HR=0,77 [0,64 ; 0,93]). Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le taux d'AVC (0,5% and 0,7% ; HR=0,75 [0,51 ; 1,12]). Ces différences ont également été observées dans les analyses basées sur un modèle de Cox portant sur la population totale après ajustement.

#### Comparaisons ticagrélol versus prasugrel

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur l'incidence de survenue à un an du critère principal d'évaluation : HR=1,02 IC95% [0,92 ; 1,14]. Les résultats sur la population totale après ajustement ont été cohérents.

L'analyse des critères pris individuellement n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes, aussi bien après appariement qu'après ajustement.

### **Critère secondaire d'efficacité (populations sensibles appariées)**

#### Comparaisons ticagrélol versus clopidogrel

Une différence en faveur du clopidogrel a été observée sur l'incidence de survenue à un an du critère secondaire d'évaluation (premier événement parmi SCA non-fatal, AVC non hémorragique non-fatal, revascularisation, décès) : HR=1,11 IC95% [1,05 ; 1,17]. Les résultats de l'analyse basée sur un modèle de Cox ajusté portant sur la population totale après ajustement ont été cohérents.

#### Comparaisons ticagrélol versus prasugrel

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur l'incidence de survenue à un an du critère secondaire d'évaluation : HR=1,00 IC95% [0,93 ; 1,06]. Les résultats de l'analyse réalisée sur la population totale après ajustement ont été similaires.

### **Analyses post-hoc chez les patients ayant séjourné en USIC, à la demande du comité scientifique (populations « spécifiques » appariées)**

#### Comparaisons ticagrélol versus clopidogrel

L'analyse faite dans les populations spécifiques appariées a mis en évidence une différence en faveur du ticagrélol sur l'incidence de survenue à un an du critère principal d'évaluation (SCA, AVC non hémorragique, décès toutes cause) : 7,2% versus 8,2% ; HR=0,88 IC95% [0,79 ; 0,99]. Cette différence n'a pas été mise en évidence dans l'analyse portant sur la population totale basée sur un modèle de Cox ajusté (HR=0,94 IC95% [0,86 ; 1,04]).

S'agissant de l'analyse des critères pris individuellement, une différence a été observée en faveur du ticagrélol pour le critère décès toutes causes, aussi bien dans les populations appariées (2,1% versus 2,8% ; HR=0,73 [0,59 ; 0,90]) que dans la population totale après ajustement. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur les critères SCA et AVC.

#### Comparaisons ticagrélol versus prasugrel

L'analyse faite dans les populations appariées n'a pas mis en évidence de différence sur l'incidence de survenue à un an du critère principal d'évaluation : HR=0,98 IC95% [0,83 ; 1,15].

L'analyse des critères pris individuellement n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes, aussi bien après appariement qu'après ajustement.

## Critère principal de tolérance (populations sensibles)

### Comparaisons ticagrélol versus clopidogrel

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur l'incidence à un an des hémorragies majeures, aussi bien dans l'analyse après appariement (HR=1,19 IC95% [0,97 ; 1,46]) que dans l'analyse ajustée sur la population totale.

### Comparaisons ticagrélol versus prasugrel

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur l'incidence à un an des hémorragies majeures, aussi bien dans l'analyse après appariement (HR=0,94 IC95% [0,69 ; 1,28]) que dans l'analyse ajustée sur la population totale.

## Analyses de sensibilité

Ces analyses ne sont pas présentées dans le rapport d'étude.

## 6.2.2 Etude cas-cohorte AReMIS (PGRx)

### 6.2.2.1 Méthode

Etude AReMIS <sup>11</sup>	
<b>Objectif principal</b>	Comparer en conditions réelles d'utilisation le risque de récurrence d'IDM ou de décès cardiaque chez les patients ayant un antécédent de syndrome coronarien aigu (angor instable ou infarctus du myocarde), traités par ticagrélol, ticlopidine, clopidogrel ou prasugrel ou ne recevant aucun de ces traitements.
<b>Objectifs secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Estimer les taux d'incidence des événements suivants : récurrence d'IDM, décès cardiaque, AVC, saignement grave et non grave<sup>12</sup>, décès toutes causes</li><li>- Décrire les conditions d'utilisation du ticagrélol et des autres antiagrégants plaquettaires</li></ul>
<b>Schéma</b>	Etude observationnelle cas-cohorte comparative sur registre
<b>Source</b>	PGRx (système de recueil pharmaco-épidémiologique) <sup>13</sup>
<b>Déroulement de l'étude</b>	Etude conduite entre le 01/06/2013 (soit un an après la mise sur le marché du ticagrélol en France) et le 31/03/2016 (dernier patient recruté).
<b>Définition des cas et des témoins</b>	<p><b>Principaux critères de sélection</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ≥ 18 ans,</li><li>- Capacité à répondre à un entretien en français et/ou coordonnées d'un répondant alternatif (proxy) notamment en cas de décès.</li></ul> <p><b>Cas et témoins</b> : patients ayant eu un SCA (angor instable ou IDM) au cours de l'étude. <b>Cas</b> : patients ayant fait une récurrence d'IDM (IDM non-fatal ou décès cardiaque) après un SCA (SCA index) tous deux pendant la période d'étude. <b>Témoins</b> : issus d'une population de référence, constituée de patients ayant eu un SCA sans récurrence pendant la période d'étude, au moins jusqu'au moment de l'appariement. Si un référent présentait une récurrence d'IDM ou décédait d'une cause coronaire, il était alors considéré comme un cas.</p> <p><b>SCA index (SCAi)</b> : 1<sup>er</sup> SCA survenu au cours de l'étude. <b>Angor instable</b> : angor instable conduisant à une consultation ou à une hospitalisation. <b>Infarctus du myocarde (IDM)</b> : identifié via un algorithme à partir des données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Signes et symptômes caractéristiques d'un IDM,</li><li>- Electrocardiogramme (onde Q et ou élévation du segment ST dans au moins deux dérivations ou inversion pathologique de l'onde Q),</li><li>- Biomarqueurs (CPKMB, troponine &gt; 99<sup>ème</sup> percentile, avec une cinétique compatible).</li></ul> <p>Au regard du faible nombre de cas de récurrences d'IDM, la définition a été élargie par</p>

<sup>11</sup> Grimaldi-Bensouda L, Danchin N, Dallongeville J, et al. Effectiveness of new antiplatelets in the prevention of recurrent myocardial infarction. Heart. 2018;104(19):1583-1592.

<sup>12</sup> Saignement grave : nécessitant une hospitalisation ; saignement non grave : nécessitant un traitement ou une consultation chez un médecin ou une infirmière.

<sup>13</sup> L'objectif du système PGRx est la constitution en continu d'une base de données sur 14 maladies dont l'infarctus du myocarde, PGRx est une systématisation de la méthodologie cas-témoins. Sont collectés prospectivement des cas incidents de 14 à 79 ans dans un réseau de centres spécialisés en cardiologie. Parallèlement sont collectés en médecine générale (26 praticiens) des patients « témoins ».

	<p>amendement en juillet 2014 pour reprendre celle de l'ESC<sup>14</sup> : nouvel infarctus spontané (type 1) ; décès cardiaque dû à un infarctus sans biomarqueur disponible (type 3) ; infarctus de type 4b (thrombose de stent) ; décès cardiaque ; angor instable avec revascularisation myocardique (angioplastie avec ou sans stent, pontage coronaire) et hospitalisation enUSIC.</p> <p><b>Récidive d'infarctus du myocarde (rIDM) :</b> IDM non-fatal ou décès cardiaque survenant après un SCA index survenu dans la période de l'étude.</p> <p><b>Décès d'origine cardiaque :</b> tous les décès d'origine cardiaque précédés d'un SCA au cours de l'étude ont été considérés comme des cas, notamment les infarctus sans biomarqueur disponible (type 3).</p> <p>Pour être considéré comme un cas, le décès ou la récurrence d'IDM devait survenir au moins 24 heures après le SCA index.</p>
<b>Critères principaux d'évaluation</b>	<p><b>Récidive d'IDM ou décès d'origine cardiaque chez des patients avec un précédent SCA</b></p> <p>Note : le décès d'origine cardiaque a été ajouté au critère principal de jugement par amendement au protocole en juillet 2014.</p>
<b>Exposition</b>	<p>L'exposition a été définie par l'utilisation d'un antiagrégant plaquettaire anti-P2Y12 (ticagrélor, prasugrel, clopidogrel) dans les 30 jours suivants le SCA index (cas et référents).</p> <p>L'information pour établir l'exposition, en « intention de traiter », a été obtenue à partir de 3 sources : compte-rendu d'hospitalisation, prescriptions médicales ou copie/dossiers médicaux obtenus des médecins traitants ou des pharmaciens et interviews téléphoniques des patients.</p>
<b>Analyses statistiques</b>	<p><b>Analyse principale :</b> comparaisons <u>ticagrélor versus clopidogrel/ticlopidine</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- modèle de régression logistique multiple conditionnelle, en ITT, calcul des odds ratios (OR) appariés bruts et ajustés,</li> <li>- aspirine considérée comme une co-variable.</li> </ul> <p>Il était prévu de recruter 1 250 cas et 2 500 référents afin d'avoir une puissance d'au moins 80% pour détecter un OR significatif &lt; 0,9.</p> <p>Note : les patients traités par ticlopidine ont été regroupés avec ceux traités par clopidogrel pour les analyses.</p> <p><b>Critères d'ajustement OR :</b> âge (variable continue), type de SCAi, nombre d'antécédents de SCA, exposition à l'aspirine entre le SCA et la récurrence d'IDM, exposition à un anticoagulant entre le SCA et la récurrence d'IDM, diabète ou prise de médicament antidiabétique, IMC, exposition à un anticoagulant entre le SCA et le nouvel IDM et décès cardiovasculaire, hypertension ou prise de médicament antihypertenseur, dyslipidémie ou prise de médicament hypolipémiant, comorbidités sévères cardiovasculaires ou non.</p> <p><b>Appariement des cas et des témoins pour les comparaisons</b></p> <p>Les patients ont été appariés (1 : 2,16) sur les critères suivants : date du SCA index, âge, sexe, type de SCA index (1<sup>er</sup> STEMI / 1<sup>er</sup> NSTEMI / 1<sup>er</sup> angor instable / SCA avec antécédent de SCA avant l'étude) et source de l'information de l'exposition (compte-rendu d'hospitalisation, prescription ou délivrance, interview patient).</p> <p><b>Analyse descriptive de la cohorte de référence :</b> caractéristiques des patients, modalités d'utilisation des AAP (notamment selon l'âge, le sexe, le type de SCA, les antécédents de SCA, les facteurs de risque cardiovasculaire et les comorbidités).</p>

### 6.2.2.2 Résultats

**Pour rappel, pour l'ensemble des analyses, les patients traités par ticlopidine ont été regroupés avec ceux traités par clopidogrel. La publication de l'étude indique que 2 patients sous ticlopidine ont été inclus dans la population ITT parmi les 433 patients inclus dans ce groupe.**

<sup>14</sup> Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al, Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012 ; 33 : 2551–2567.

## ► Description de la population de l'étude

### Effectifs

Au total 275 centres de cardiologie et 26 médecins généralistes ont permis d'identifier de façon rétrospective ou prospective 1 425 patients ayant eu une récurrence d'IDM, parmi lesquels 1 243 (87%) répondant aux critères de sélection.

Parmi les 3 864 témoins recrutés, 3 122 (84%) répondaient aux critères de sélection (cf. tableau 6).

D'après le registre ad-hoc, les patients référents éligibles non-participants étaient plus âgés (médiane 71,0 ans *versus* 66,9 ans) et plus souvent des femmes que ceux participants. Le type de SCA index était également différent : 19,8% d'angor instable et 80,2% d'infarctus dans la population référente exclue de l'étude, contre respectivement 10,2% et 89,8% dans celle retenue et analysée.

L'exposition à l'AAP a été essentiellement documentée à partir des comptes rendus d'hospitalisation (86,8%), plus rarement des prescriptions (11,9%) ou des entretiens téléphoniques (1,3%).

**Tableau 6. Type d'événement cardiovasculaire survenu chez les cas et les témoins (population totale non appariée)**

Evénement cardiovasculaire	N
<b>Cohorte de référence : SCA index</b>	<b>3 122</b>
Angor instable (1 <sup>er</sup> épisode ou poursuite)	431 (13,8%)
Premier IDM (STEMI ou NSTEMI)	2 379 (76,2%)
Nouvel IDM avec antécédent de SCA < 1 <sup>er</sup> juin 2013	312 (10,0%)
<b>Cas : SCA récidivant</b>	<b>1 243</b>
IDM non-fatal avec antécédent de SCA*	1 012 (81,4%)
Décès cardiaque avec antécédent de SCA*	132 (10,6%)
Cas secondaire issu de la cohorte de référence	99 (8,0%)
<b>Cohorte de référence + cas</b>	<b>4 365</b>

\* Survenue de SCA index plus de 24 heures avant

Au total 3 864 patients ayant eu un SCA sans récurrence sur la période de l'étude ont été identifiés dans le PGRx comme potentiels témoins (6% identifiés de façon rétrospective au moment de l'appariement cas-témoins en raison d'échecs dans la procédure d'appariement des témoins et des cas).

Parmi les 3 609 patients identifiés de façon prospective, 3 463 (96%) ont été retenus pour constituer la cohorte dite « cohorte référents », après exclusion des patients pour lesquels on ne disposait pas d'information sur l'exposition au traitement ou qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion (n=146).

Parmi les 3 463 patients inclus dans la « cohorte référents » :

- 2 888 (83,4%) ont été suivis au moins une fois, dont 12 patients exclus du suivi en raison d'informations incohérentes.
- 575 (16,6%) ont été perdus de vue : aucune nouvelle n'a pu être obtenue et les informations demandées au registre national des décès n'étaient pas encore disponibles.

Les patients suivis l'ont été sur une durée moyenne de 12,4 mois (médiane 12,0 mois).

Au total, 3 122 patients ont été retenus comme témoins à des fins d'appariement : 2 888 patients issus de la « cohorte référents », inclus prospectivement, et 234 patients inclus de façon rétrospective de façon ad hoc au moment de la procédure d'appariement.

A noter que 62% des patients perdus de vue (n=355/575), écartés de l'appariement, étaient traités par ticagrélol suite au SCAi. Dans la « cohorte référents », la proportion de patients perdus de vue a été de 24,8% sous ticagrélol suite au SCAi, 15,8% sous prasugrel et 9,3% sous clopidogrel.

### Description de la « cohorte référents »

Dans la « cohorte référents » (n=3 463), 41,3% des patients s'étaient vu prescrire du ticagrélor dans les 30 jours suivant leur SCA index, 23,2% du clopidogrel ou de la ticlopidine, 17,9% du prasugrel et 17,6% aucun de ces AAP.

Les patients traités par clopidogrel/ticlopidine avaient un profil nettement différent et plus à risque que ceux traités par ticagrélor ou prasugrel : ils étaient plus âgés (46,7% de patients ≥ 70 ans *versus* 17,3% et 8,5% respectivement), avec davantage de femmes et avaient davantage de comorbidités cardiovasculaires, de diabète ou de comorbidités non CV sévères (cf. tableau 7).

Il a été observé de nettes différences en termes de type de SCA index selon l'AAP, notamment entre le ticagrélor et le clopidogrel. Il s'agissait d'un premier SCA pour environ 90% des patients traités par ticagrélor et prasugrel *versus* environ 80% pour le clopidogrel. Le ticagrélor et le prasugrel étaient prescrits plus souvent dans un contexte d'IDM que le clopidogrel, qui lui était davantage utilisé dans l'angor instable et les récurrences d'IDM. Il s'agissait d'une récurrence de SCA pour moins de 10% des patients sous ticagrélor ou prasugrel, *versus* 20% des patients sous clopidogrel.

Une angioplastie avait été pratiquée chez plus de 90% des patients sous ticagrélor ou prasugrel et chez 75% de ceux sous clopidogrel.

Environ 70% des patients sous clopidogrel prenaient de l'aspirine de façon concomitante, contre 99% pour les patients sous ticagrélor ou prasugrel. La prise d'un anticoagulant était plus fréquente chez les patients sous clopidogrel.

Les facteurs comportementaux de risques cardiovasculaires, en particulier le statut tabagique ou l'alcool, n'étaient documentés que pour environ 50% des patients, de même que l'exercice physique.

**Tableau 7. Caractéristiques des patients à l'entrée dans la « cohorte référents » (n=3 464)**

Cohorte référents N=3 464	Clopidogrel ou ticlopidine N = 805 (23,2%)	Ticagrélor N = 1 430 (41,3%)	Prasugrel N = 619 (17,9%)	Pas d'AAP N = 609 (17,6%)
<b>Age médian à la date index [IC]</b>	68,5 [31,2 ; 97,6]	59,1 [25,8 ; 94,2]	57,3 [25,6 ; 86,3]	64,3 [27,7 ; 98,2]
≥ 70 ans	46,7%	17,3%	8,5%	34,2%
<b>Hommes (N, %)</b>	557 (69,2%)	1121 (78,4%)	529 (85,5%)	463 (76,0%)
<b>SCA index (N, %)</b>				
1 <sup>er</sup> angor instable	94 (11,7%)	46 (3,2%)	21 (3,4%)	83 (13,6%)
1 <sup>er</sup> IDM	551 (68,4%)	1254 (87,7%)	545 (88,0%)	425 (69,8%)
Récidive de SCA	160 (19,9%)	130 (9,1%)	53 (8,6%)	101 (16,6%)
1 <sup>er</sup> IDM STEMI	257 (31,9%)	727 (50,8%)	420 (67,9%)	187 (30,7%)
<b>Diabète* (N, %)</b>	203 (25,2%)	245 (17,1%)	106 (17,1%)	168 (27,6%)
<b>HTA* (%)</b>	788 (97,9%)	1404 (98,2%)	603 (97,4%)	590 (96,9%)
<b>Dyslipidémie* (N, %)</b>	781 (97,0%)	1411 (98,7%)	607 (98,1%)	562 (92,3%)
<b>Comorbidité CV** (N, %)</b>	216 (26,9%)	126 (8,8%)	38 (6,2%)	131 (21,5%)
Antécédent d'AVC	39 (4,9%)	24 (1,7%)	1 (0,2%)	17 (2,8%)
Antécédent d'AIT	27 (3,4%)	27 (3,4%)	27 (3,4%)	27 (3,4%)
Insuffisance cardiaque	72 (9,0%)	26 (1,8%)	1 (0,2%)	54 (8,9%)
Maladie artérielle périphérique	70 (8,7%)	47 (3,3%)	22 (3,6%)	46 (7,6%)
Fibrillation atriale	57 (7,1%)	7 (0,5%)	6 (1,0%)	47 (7,7%)
<b>Comorbidité non CV sévère *** (N, %)</b>	221 (27,6%)	388 (27,2%)	106 (17,3%)	141 (23,2%)
<b>Aspirine (N, %)</b>	576 (78,9%)	1069 (99,4%)	520 (99,8%)	474 (86,2%)
<b>Anticoagulant (N, %)</b>	163 (22,3%)	39 (3,6%)	17 (3,3%)	104 (18,9%)
<b>Angioplastie (N, %)</b>	551 (75,5%)	983 (91,4%)	503 (96,5%)	264 (48,2%)
<b>Pontage AC (N, %)</b>	22 (3,1%)	10 (0,9%)	1 (0,2%)	81 (14,8%)

\* ou proxy : prise d'un traitement médicamenteux

\*\*comorbidité CV : antécédent d'AVC, insuffisance cardiaque AOMI, fibrillation atriale.

\*\*\*comorbidité non CV sévère : incluait maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie, BPCO, hépatite virale, schizophrénie, trouble psychotique, trouble affectif bipolaire, toxicomanie (dépendance aux opiacés et toxicomanie), sclérose en plaques, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, cirrhose, insuffisance rénale, cancers.

Ces différences en termes de profil de patients selon l'AAP prescrit ont persisté dans la cohorte de patients référents retenus comme potentiels témoins en vue de l'appariement (n=3 122 après exclusion des perdus de vue notamment).

A noter qu'en comparaison aux patients suivis et considérés pour l'appariement, ceux perdus de vue (n=575) étaient plus jeunes (âge moyen 55,6 *versus* 63,4 ans), leur SCA index était plus souvent un IDM (98,3% *versus* 87,2%) et moins souvent un angor instable (1,7% *versus* 12,8%), et ils avaient moins d'antécédents de SCA.

### Description des cas et des témoins appariés

Au total, 1 047 cas et 2 234 témoins ont été appariés sur les critères suivants : SCA index<sup>15</sup> (1<sup>er</sup> angor instable, 1<sup>er</sup> IDM STEMI, 1<sup>er</sup> IDM NSTEMI, tout SCA avec un antécédent de SCA à celui index), âge, sexe et source d'information de l'exposition. Ainsi 196 cas (15,8%) et 888 référents (28,4%) n'ont pu être appariés.

En raison d'un nombre trop important de données manquantes, les patients n'ont pas pu être appariés sur la prise d'AINS, le statut tabagique, la consommation d'alcool et l'exercice physique.

Les populations appariées retenues pour l'analyse principale étaient équilibrées en termes d'âge (médiane 70 ans), de sexe (71% d'hommes) et de type de SCA index (1<sup>er</sup> angor instable 12%, 1<sup>er</sup> IDM 55% avec IDM ST+ 20%, récurrence de SCA 32%).

Une différence entre les groupes a été observée sur la part de patients ayant un diabète, une hypertension ou toute comorbidité cardiovasculaire sévère, plus élevée parmi les cas que parmi les contrôles. De même les cas étaient plus souvent traités par aspirine que les contrôles.

Le diabète et l'hypertension ont été identifiés comme des facteurs de risque de récurrence d'IDM.

Parmi les cas, le nouvel SCA survenu après le SCA index était un angor instable avec revascularisation pour 15,6%, un IDM ST- pour 59,1%, un IDM ST+ pour 14,6% et un décès pour 10,7%.

Les caractéristiques des cas selon l'AAP reçu ne sont pas présentées dans le rapport d'étude, de même que les comorbidités cardiovasculaires chez les témoins (antécédents d'AVC, d'AIT, insuffisance cardiaque,...).

**Tableau 8. Facteurs de risque cardiovasculaire des cas et témoins appariés**

Cas et témoins / Total	Cas (%) N = 1 047	Témoins N = 2 234 (% pondéré)*	OR apparié ajusté [IC 95%]**
<b>Age (moyenne, écart-type) à date index</b>	70,6 (13,6)	70,1 (12,9)	1,09 [1,05 – 1,13]
<b>SCA index (%)</b>			
1 <sup>er</sup> angor instable	12,2%	12,2%	
1 <sup>er</sup> IDM	55,4%	55,4%	-
Récurrence d'IDM	32,4%	32,4%	
1 <sup>er</sup> IDM ST+	20,1%	20,1%	
<b>Diabète (N, %)</b>	368 (35,1%)	530 (27,1%)	1,34 [1,11 – 1,61]
<b>HTA (N, %)</b>	1 025 (97,9%)	2 169 (96,8%)	1,75 [1,00 – 3,07]
<b>Dyslipidémie (N, %)</b>	986 (94,2%)	2 165 (96,2%)	0,63 [0,41 – 0,96]
<b>Comorbidité CV sévère (N, %)</b>	382 (36,7%)	545 (26,1%)	1,49 [1,24 – 1,78]
<b>Antécédent AVC</b>	86 (8,2%)	-	
<b>Antécédent AIT</b>	43 (4,1%)	-	

<sup>15</sup> Le protocole initial prévoyait de ne distinguer que 2 catégories de SCA (angor instable et IDM), ce qui a été modifié par un amendement au protocole.

<b>Aspirine (N, %)</b>	900 (86,0%)	1 962 (84,1%)	1,43 [1,11 – 1,84]
<b>Traitement anticoagulant (N, %)</b>	140 (13,4%)	197 (11,2%)	1,09 [0,83 – 1,43]
<b>Prise en charge SCA index</b>			
Angioplastie	731 (70,2%)	-	
PAC	40 (3,9 %)	-	

\* sur le nombre de témoins appariés par cas \*\* cf. Méthode

## ► Analyse principale d'efficacité

L'analyse principale a utilisé l'exposition aux AAP en intention de traiter. Le groupe clopidogrel/ticlopidine a été pris comme groupe de référence. A noter que le rapport d'étude mentionne que la part des patients traités par ticlopidine était « extrêmement faible », sans que celle-ci ne soit précisée<sup>16</sup>.

Chez les patients ayant un antécédent de SCA inclus dans cette étude, il a été observé un risque moindre de récurrence d'IDM (IDM non-fatal ou décès cardiaque) dans le groupe ticagrélor que dans le groupe clopidogrel/ticlopidine (différence relative de 34%). Les résultats des analyses stratifiées sur l'âge des patients ont été homogènes avec ceux de l'analyse principale (patients ≤ 69 ans : OR ajusté apparié = 0,71 [0,51 ; 0,99] ; patients âgés > 69 : OR ajusté apparié = 0,63 [0,45 ; 0,87]). Les analyses complémentaires stratifiées selon le type de SCA index ont également été en faveur du ticagrélor en comparaison au clopidogrel/ticlopidine quand le SCAi était un 1<sup>er</sup> IDM, un 1<sup>er</sup> angor instable, un 1<sup>er</sup> IDM ST+, un 1<sup>er</sup> IDM ST-, mais pas lorsqu'il s'agissait d'une récurrence d'IDM (OR ajusté apparié = 1,11 IC95% [0,72 ; 1,72]). Les résultats des différentes analyses de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, notamment celle ne considérant que les décès d'origine cardiaque (OR ajusté apparié = 0,14 IC95% [0,05 ; 0,41]).

**Tableau 9. Analyse principale : association entre récurrence d'un SCA (IDM non-fatal et décès cardiaque) et exposition aux antiagrégants plaquettaires (population globale – ITT)**

Groupe de Traitement	Cas N = 1 047	Témoins N = 2 234	Poids*	OR apparié brut [IC 95%]	OR apparié ajusté [IC 95%]*
<b>Clopidogrel/ticlopidine</b>	433 (41,4%)	646 (28,9%)	36,5%	1	1
<b>Ticagrélor</b>	261 (24,9%)	834 (37,3%)	31,3%	0,65 [0,53 – 0,79]	<b>0,66</b> <b>[0,53 – 0,83]</b>
<b>Prasugrel</b>	113 (10,8%)	382 (17,1%)	12,7%	0,70 [0,53 – 0,93]	0,74 [0,55 – 1,00]
<b>Pas d'AAP</b>	240 (22,9%)	372 (16,7%)	19,5%	1,06 [0,85 – 1,32]	1,00 [0,79 – 1,26]

\* cf. Méthode

## 06.3 Données de tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance. Sur la base de ces données, les modifications suivantes ont été apportées au RCP :

- Sections 4.2 posologie et 4.3 Contre-indications : prise en compte des nouvelles données en cas d'insuffisance hépatique modérée : la mention « Aucun ajustement posologique n'est recommandé, mais le ticagrélor doit être utilisé avec prudence » a été ajoutée et la contre-indication dans cette population a été supprimée.
- Section 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : ajout de l'interaction avec la ciclosporine, la dexaméthasone et le jus de pamplemousse.
- Section 4.8 Effets indésirables : ajout du risque d'hypersensibilité incluant l'angio-œdème et d'hémorragie intracrânienne pouvant être fatale.

► Sur la base de nouvelles études, d'autres modifications relatives à la tolérance ont été apportées au RCP et sont présentées ci-après :

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

<sup>16</sup> La publication de l'étude indique que 2 patients sous ticlopidine ont été inclus dans la population ITT parmi les 433 patients inclus dans ce groupe.

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<sup>17,18</sup>. En pratique la neutralisation du ticagrélor pose problème et un antidote spécifique serait en cours de développement<sup>19,20</sup>. Les recommandations de la HAS<sup>21</sup> 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 thiénoxyridines (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 thiénoxyridines. 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.

Différentes sections du RCP sont concernées par ces modifications :

- Section 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 ».

- Section 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. »

- **Effets indésirables** : sur la base de l'étude PEGASUS, les événements hypotension artérielle, syncope et goutte ont été ajoutés au RCP comme effets indésirables fréquents.

## 06.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de ce renouvellement d'inscription, les nouvelles données déposées reposent essentiellement sur deux études observationnelles françaises, mises en place par le laboratoire pour répondre aux demandes de la Commission émises dans son avis d'inscription BRILIQUE 90 mg de décembre 2011 :

- **Etude SPACE-AA** : étude de cohorte rétrospective sur le SNIIRAM, visant à évaluer l'efficacité de BRILIQUE sur la survenue d'événements cardiovasculaires (IDM, AVC, décès)

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> CM. Samama. Gestion péri-opératoire des antiplaquettaires. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2012; 4:236-239.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Gaussem P., Martin AC., Belleville-Rolland T. et al. État de l'art. Antiplaquettaires et transfusion. *Transfusion Clinique et Biologique*.2017;24 :160–165.

<sup>21</sup> Recommandation de bonne pratique. Transfusions de plaquettes : produits, indications. Recommandations 2015.

et d'hémorragies majeures dans l'année suivant une hospitalisation pour SCA en comparaison aux autres antiagrégants plaquettaires (AAP) ;

- **Etude AREMIS** : étude cas-cohorte réalisée à partir du recueil pharmaco-épidémiologique PGRx, visant à évaluer l'efficacité de BRILIQUE sur la récurrence d'IDM en comparaison aux autres AAP.

## ► Données d'efficacité et de tolérance

### **Etude SPACE-AA**

Cette étude a analysé une cohorte de patients hospitalisés en 2013<sup>22</sup> avec un diagnostic principal d'IDM (ST+ ou ST-) ou d'angor instable, identifiés et suivis un an après leur hospitalisation dans le SNIIRAM. Le groupe de traitement (ticagrélol, clopidogrel, ou prasugrel, ± aspirine) était défini par le premier AAP délivré dans le mois suivant la sortie de la première hospitalisation pour SCA.

Parmi les 117 911 patients identifiés avec un diagnostic principal de SCA et sortis d'hospitalisation en 2013, 83 034 ont été inclus dans l'étude (39,6% clopidogrel, 18,8% ticagrélol, 11,2% prasugrel, 17,4 % aspirine seule, 13% autres).

Des comparaisons entre AAP étaient prévues en tant qu'analyses secondaires, sur la période de traitement, notamment après un appariement sur différentes variables dont un score de propension à haute dimension.

Pour les comparaisons ticagrélol *versus* clopidogrel, les patients appariés étaient âgés en moyenne de 66,5 ans et 73,7% étaient des hommes. Environ 37% avaient été hospitalisés pour un angor instable, 46% pour un IDM-ST+ et 17% pour un IDM-ST-. Environ 83 % avait eu une ICP et 0,1% un pontage aorto-coronarien (PAC).

Dans l'analyse après appariement, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes ticagrélol et clopidogrel sur l'incidence à 1 an du critère principal d'évaluation (premier événement parmi SCA, AVC ischémique ou non déterminé, décès toutes causes), stratifié sur le type de SCA : 13,2% *versus* 12,5% ; HR=1,08 IC95% [1,00 ; 1,17]. Les résultats de l'analyse ajustée basée sur un modèle de Cox portant sur la population totale ont été cohérents (HR=1,10 IC95% [1,04 ; 1,18]). S'agissant de l'incidence des décès toutes causes, évaluée comme critère secondaire, les différentes analyses réalisées sont en faveur d'une incidence plus faible dans le groupe ticagrélol que dans le groupe clopidogrel.

Pour les comparaisons ticagrélol *versus* prasugrel, les patients appariés étaient âgés en moyenne de 58,9 ans et 85 % étaient des hommes. Environ 24% avaient été hospitalisés en raison d'un angor instable, 67% en raison d'un IDM-ST+ et 9% en raison d'un IDM-ST-. Environ 93% avait eu une ICP. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur le critère principal d'évaluation (10,8% *versus* 10,5% ; HR=1,02 IC95% [0,92 ; 1,14]).

S'agissant des hospitalisations pour hémorragies majeures, il n'a pas été mis en évidence de différence entre le ticagrélol et le clopidogrel (2,2% *versus* 1,9% ; HR=1,19 IC95% [0,97 ; 1,46]), ni entre le ticagrélol et le prasugrel (HR=0,94 IC95% [0,69 ; 1,28]).

Des analyses post-hoc restreintes aux patients ayant séjourné en USIC ont été réalisées. L'analyse après appariement a conclu à une incidence plus faible du critère principal dans le groupe ticagrélol en comparaison au groupe clopidogrel (7,2% *versus* 8,2% ; HR=0,88 IC95% [0,79 ; 0,99]) contrairement à l'analyse prévue au protocole, tandis que celle ajustée portant sur la population globale n'a pas mis en évidence de différence. Ces analyses n'ont également pas mis en évidence de différence entre le ticagrélol et le prasugrel.

Cette étude ne documente pas la fréquence des effets indésirables d'intérêt attendus avec le ticagrélol tels que les saignements mineurs, les bradycardies ou les dyspnées.

A noter qu'il existait des différences importantes de populations selon la comparaison. Ainsi, les patients analysés dans les comparaisons ticagrélol/prasugrel étaient plus jeunes, avaient moins de facteurs de risque cardiovasculaires et avaient été pris en charge plus fréquemment pour un IDM-ST+ et par ICP que ceux analysés pour les comparaisons ticagrélol/clopidogrel.

### **Etude AREMIS**

Cette étude réalisée selon une approche cas-témoins appariés à partir du PGRx-syndrome coronarien aigu avait pour principal objectif de comparer le risque de récurrence d'IDM (IDM non-fatal

<sup>22</sup> Soit environ 6 mois après la mise à disposition de BRILIQUE en France.

ou décès cardiaque) chez des patients ayant un antécédent de SCA traités par ticagrélor, prasugrel, clopidogrel ou aucun de ces traitements. Le temps moyen de suivi dans la cohorte a été de 12,4 mois.

Les cas étaient des patients ayant eu un SCA puis une récurrence sous forme d'IDM (IDM non-fatal ou décès cardiaque) pendant la période de l'étude. Les témoins issus de la cohorte, n'ayant pas eu de récurrence, ont été appariés aux cas sur le SCA index et sa date, l'âge et le sexe.

Au total, 1047 cas ont été appariés à 2 234 témoins. Les patients de ces deux cohortes étaient âgés en moyenne de 70 ans au moment du SCA index et il s'agissait d'hommes pour 71%. Le SCA index était un 1<sup>er</sup> épisode d'angor instable pour 12% des patients, un 1<sup>er</sup> IDM pour 55% (IDM ST+ 20%) et une récurrence de SCA pour 32%. En comparaison aux témoins, les cas avaient plus souvent une comorbidité cardiovasculaire, étaient plus souvent traités par aspirine ou anticoagulant. Parmi les cas, plus de 50% des patients avaient un antécédent de SCA et 32% au moins deux.

Comparé au clopidogrel, le ticagrélor a été associé à un risque moindre de récurrence d'IDM (IDM non-fatal ou décès cardiaque), avec un OR=0,66 ; IC95% [0,53-0,83]. Les résultats des analyses en sous-groupe selon l'âge des patients ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, de même que les différentes analyses de sensibilité.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre le clopidogrel et le prasugrel dans l'analyse principale (OR=0,74 ; IC95% [0,55-1,00]). Les résultats des analyses complémentaires ont été cohérents avec celle-ci (OR <1 sans atteindre la significativité statistique).

Il n'a pas été réalisé de comparaison du ticagrélor au prasugrel comme le prévoyait le protocole.

## **Discussion**

En dépit des précautions de réalisation, l'étude cas-témoins appariés AReMIS réalisée à partir du PGRx est par nature davantage exposée au biais de sélection, voire d'information et de confusion résiduelle que celle réalisée à partir du SNIIRAM qui apparaît donc ici plus appropriée pour la comparaison des traitements. On notera par ailleurs dans l'étude AReMIS l'inclusion de patients identifiés de façon rétrospective, les données manquantes ne permettant pas d'évaluer le score de risque cardiovasculaire tel que prévu au protocole et la proportion importante de perdus de vue en particulier dans le groupe ticagrélor (25%).

L'étude SPACE-AA a néanmoins certaines limites rendant difficile toute conclusion solide quant à l'efficacité et à la tolérance relative des différents AAP. La base médico-administrative du SNIIRAM a l'avantage d'être exhaustive mais son principal inconvénient est l'absence d'information sur de nombreuses variables cliniques d'intérêt pouvant représenter un facteur de confusion (ex : tabagisme, tension artérielle, IMC), de même que sur des éléments de prise en charge du SCA en aigu (délai et doses d'AAP notamment) qui ont potentiellement un impact sur le pronostic des patients. Les données permettant de valider le diagnostic de SCA sont également absentes de cette base (ECG et biomarqueurs). Une méthode d'appariement sur un score de propension à haute dimension a donc été utilisée en vue de pallier l'absence de randomisation et donc le biais de confusion. Lorsqu'il existe des différences importantes entre les populations selon le traitement, ce qui est le cas dans cette étude, cette méthode a l'inconvénient d'écarter de l'analyse une part importante des patients traités en pratique. Ainsi, pour les comparaisons ticagrélor *versus* clopidogrel, respectivement 29% et 66% des patients ont été exclus de l'analyse, et leurs caractéristiques ne sont pas présentées dans le rapport d'étude. Dans ce contexte, les comparaisons qui ont été réalisées selon un modèle de Cox ajusté sur les variables d'appariement dont le score de propension et qui portent sur la population totale traitée semblent plus pertinentes. Celles-ci n'ont pas mis en évidence de différence sur l'incidence du critère principal (SCA, AVC ischémique ou non déterminé, décès toutes causes) entre le clopidogrel et le ticagrélor, ni entre le ticagrélor et le prasugrel. Il aurait également été possible et souhaitable d'envisager une méthode par pondération sur le score de propension. L'étude SPACE-AA a une autre limite, majeure, à savoir que la population d'analyse prévue au protocole a été modifiée a posteriori pour être restreinte aux patients ayant eu un SCA avec un passage enUSIC. Les résultats présentés dans la publication de l'étude, qui montrent une différence en faveur du ticagrélor par rapport au clopidogrel uniquement dans l'analyse après appariement, sont ainsi issus d'analyses post-hoc. Les arguments fournis dans le rapport d'étude pour justifier cette nouvelle définition sont discutables, d'autant que ce n'est pas celle habituellement retenue dans les études similaires déjà publiées.

## ► **Caractéristiques des patients traités et conditions d'utilisation du ticagrélol en France**

Dans l'étude SPACE-AA menée sur le SNIIRAM qui s'est intéressée aux patients hospitalisés en 2013 avec un diagnostic principal d'IDM (IDM ST+, IDM ST-) ou d'angor instable, il a été mis en évidence un profil de patients très différent selon l'AAP délivré dans les 30 jours suivant l'événement.

A la date de l'étude (6 mois après la mise à disposition du ticagrélol et trois ans après celle du prasugrel), parmi les 83 034 inclus dans l'étude 39,6% se sont vu prescrire du clopidogrel à la suite de leur SCA, 18,8% du ticagrélol, 11,2% du prasugrel et 17,4 % de l'aspirine seule.

Les patients recevant du clopidogrel étaient plus âgés et plus souvent des hommes que ceux traités par ticagrélol ou prasugrel (âge moyen 71,9 ans, 63,8 ans et 58,6 respectivement). Ainsi 12% des patients du groupe ticagrélol étaient âgés d'au moins 80 ans contre 33% des patients des groupes clopidogrel et aspirine seule. Environ ¼ des patients des groupes ticagrélol et prasugrel avaient été hospitalisés l'année précédant l'inclusion dans l'étude, contre plus de 40% des patients du groupe clopidogrel. Les patients sous clopidogrel avaient plus souvent des facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, hypertension, insuffisance cardiaque, AOMI, antécédent d'AVC ou de SCA ou d'hémorragie majeure) que ceux sous ticagrélol ou prasugrel. Il en est de même pour les autres comorbidités identifiées (insuffisance rénale, cancer, BPCO, maladie hépatique). Une dispensation d'antithrombotique l'année précédant l'hospitalisation a été identifiée chez plus des 2/3 des patients des groupes clopidogrel et aspirine, contre environ 1/3 des patients des groupes ticagrélol et prasugrel.

Le type de SCA ayant conduit à l'hospitalisation variait selon le groupe de traitement : il s'agissait majoritairement d'angors instables pour les patients mis sous clopidogrel (55,7%) et sous aspirine seule (66,9%), et d'un IDM pour les patients mis sous ticagrélol ou prasugrel (environ 70%), essentiellement des IDM-ST+. Une angioplastie a été pratiquée plus fréquemment chez les patients des groupes ticagrélol et prasugrel (environ 90%) que chez les patients du groupe clopidogrel (environ 67%). La proportion de patients hospitalisés au moins 1 jour en USIC était inférieure dans le groupe clopidogrel par rapport aux groupes ticagrélol et prasugrel (61% *versus* 87%).

Conformément à leur AMM, une co-dispensation d'aspirine a été identifiée chez 85% à 90% des patients, quel que soit l'anti-P2Y12 (clopidogrel, ticagrélol, prasugrel). La co-dispensation d'un hypolipémiant ou d'un hypertenseur (bêtabloquants, IEC ou AAI) était plus fréquente avec le ticagrélol et le prasugrel qu'avec le clopidogrel.

Les différentes analyses descriptives sur la persistance au traitement sont en faveur d'arrêts ou de changements de traitement plus fréquents sous ticagrélol que sous clopidogrel.

Des observations similaires ont été faites dans l'étude cas/témoins AREMIS. A noter néanmoins que cette approche méthodologique apparaît moins pertinente pour documenter les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités en pratique courante, les études exposés/non exposés comme SPACE-AA restant à privilégier.

### **Conclusions générales**

Ces deux études observationnelles apportent principalement des informations sur les modalités de prescription du ticagrélol et des autres antiagrégants plaquettaires dans un contexte de SCA (patients inclus entre 2013 et 2016 selon l'étude). Elles mettent en évidence une prescription préférentielle du clopidogrel en comparaison au ticagrélol ou au prasugrel et un profil de patients très différent selon la molécule prescrite. Le clopidogrel a ainsi été préférentiellement prescrit aux patients les plus âgés, ayant davantage de facteurs de risque cardiovasculaire et autres comorbidités sévères, et plus souvent co-traités par un anticoagulant, en comparaison au ticagrélol et au prasugrel. Les patients les plus jeunes étaient sous prasugrel, ce qui est cohérent avec l'AMM qui déconseille son utilisation chez les plus de 75 ans en cas de SCA aigu. Le type de SCA pris en charge différait également selon l'AAP. Dans l'étude SPACE-AA, il n'a pas été retrouvé de co-prescription d'aspirine pour 10 à 15% des patients sous anti-P2Y12, ce qui n'est pas conforme à l'AMM de ces médicaments. Ces études n'apportent pas d'information sur les délais de prise en charge, les doses administrées ou encore la voie d'abord utilisée en cas d'ICP. Concernant les comparaisons entre AAP sur les critères de morbi-mortalité, les limites inhérentes à ce type d'études ainsi que certains choix méthodologiques dans un contexte de populations très différentes selon le traitement rendent délicate l'interprétation des résultats, d'autant que de

multiples analyses ont été réalisées. Dans l'étude basée sur le SNIIRAM, qui apparaît ici plus appropriée pour la comparaison des traitements que l'étude sur le PGRx, il n'a pas été mis en évidence de différence entre le ticagrélor et le clopidogrel sur l'incidence du critère principal d'efficacité à 1 an dans les analyses prévues au protocole, que ce soit celle ajustée portant sur la population totale traitée ou celle après appariement. Une différence entre ces traitements, en faveur du ticagrélor, a uniquement été observée dans l'analyse post-hoc réalisée après appariement sur la population de patients ayant eu un passage en USIC. Compte tenu des limites de la définition de cette population, aucune conclusion formelle ne peut être retenue.

Pour rappel, dans l'étude pivot PLATO, l'incidence du critère de jugement principal à 12 mois (décès cardiovasculaire, IDM, AVC non mortel) a été plus faible dans le groupe ticagrélor en comparaison au groupe clopidogrel (9,8% *versus* 11,7%), de même que les IDM (5,8% *versus* 6,9%), les décès cardiovasculaires (4,0% *versus* 5,1%) mais pas les AVC. La population de l'étude PLATO était différente de celles des études observationnelles, notamment en termes d'âge (patients plus jeunes), de proportions des différents SCA traités ou de comorbidités des patients, de même que les critères de jugement principaux et la définition des événements. Globalement, l'incidence de l'ensemble des événements étudiés est apparue plus faible dans les deux études observationnelles que dans l'étude pivot, ce qui pourrait s'expliquer par les différences de populations et de définitions des critères. A noter que ces études ne permettent pas de documenter les effets indésirables du ticagrélor pour lesquels l'étude PLATO a montré une fréquence plus élevée qu'avec le clopidogrel (saignements mineurs, dyspnée, troubles du rythme, ...).

## 06.5 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés est estimé à 323 036 prescriptions.

Il s'agissait essentiellement de renouvellements de traitement, chez des patients âgés de 45 à 54 ans dans 16% des cas, de 55 à 74 ans dans 58% des cas et d'au moins 75 ans dans 22% des cas. Ces prescriptions provenaient d'un médecin généraliste dans 86 % des cas ou d'un cardiologue dans 13 % des cas. BRILIQUE 90 mg a été prescrit à la posologie de 2 comprimés par jour conformément à l'AMM dans 96,0 % des cas.

## 06.6 Stratégie thérapeutique<sup>23,24,25,26</sup>

### **Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-)**

L'objectif de la prise en charge est d'éviter le décès et la survenue d'un infarctus du myocarde transmural. Le moment optimal de la reperfusion myocardique est déterminé à l'aide de scores de risque (scores TIMI ou GRACE par exemple). Trois situations cliniques peuvent être distinguées :

- Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : le recours en urgence à une stratégie invasive immédiate (dans les 120 minutes) est alors justifié.
- Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement bien qu'existe un risque aigu de complications: dans ce cas la stratégie invasive (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) peut être différée jusque dans les 72 heures après ce diagnostic.
- L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive. Le traitement médicamenteux associe notamment la prescription d'un anticoagulant (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, fondaparinux, bivalirudine), d'antiagrégant plaquettaire (aspirine + clopidogrel ou prasugrel ou ticagrélor) et d'un bêta-bloquant. Cette association est possible dès le début de la prise en charge, quelle que soit la stratégie thérapeutique ultérieure des patients (invasive ou conservatrice) et le niveau de risque estimé.

### **Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)**

Selon une conférence de consensus française (2006)<sup>27</sup>, l'occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire, à l'origine de la nécrose ischémique d'une région myocardique nécessite la désobstruction coronaire précoce qui contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre les deux techniques disponibles (angioplastie ou fibrinolyse) se fait au regard de la situation clinique, surtout en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie. La fibrinolyse est recommandée si le délai nécessaire entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle est estimé supérieur à 45 minutes. Après fibrinolyse, le patient doit être dirigé vers un centre disposant d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle. La stratégie de reperfusion dépend de l'heure de début des symptômes, la fibrinolyse étant envisageable lorsque la crise a commencé moins de 3 heures avant l'arrivée des secours.

Le traitement médicamenteux associe notamment un anticoagulant (héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire, fondaparinux, bivalirudine), l'aspirine, un anti-GPIIb/IIIa discuté en cas d'angioplastie. Le clopidogrel (PLAVIX) est prescrit soit en association à l'aspirine, soit seul si l'aspirine est contre-indiqué. Le ticagrélor ou le prasugrel est une alternative au clopidogrel.

### **A la phase aiguë d'un syndrome coronaire aigu traité par une intervention coronaire aiguë**

Le traitement antiagrégant plaquettaire prescrit comprend l'aspirine (sauf si contre-indication). Il est recommandé de l'associer au clopidogrel, au prasugrel ou au ticagrélor.

### **Place de BRILIQUE 90 mg dans la prise en charge des SCA**

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 décembre 2011, la place de BRILIQUE 90 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. BRILIQUE 90 mg reste un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, en association à l'aspirine, dans la prévention des événements athérombotiques des patients adultes ayant un SCA pendant une durée de 12 mois post-SCA.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> Mémo CNAMTs « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement (décembre 2013).

<sup>25</sup> 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.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> Recommandations professionnelles. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus 23 novembre 2006 Paris (faculté de médecine Paris V). Avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la HAS.

## 07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 décembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

### 07.1 Service Médical Rendu

**Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (traitement jusqu'à 12 mois post-SCA)**

- ▶ Les syndromes coronaires aigus (de type ST+ comme de type ST-) sont des situations cliniques graves qui engagent le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de BRILIQUE 90 mg reste important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses, principalement le clopidogrel (PLAVIX et génériques) et le prasugrel (EFIENT et génériques), tous deux en association à l'aspirine.
- ▶ BRILIQUE 90 mg en association à l'aspirine est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus.
  - ▶ Intérêt en termes de santé publique :  
En l'état actuel des données, l'appréciation précédente n'est pas modifiée : BRILIQUE est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés reste **important** dans l'indication « prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) » à la posologie de l'AMM, soit pendant une durée de 12 mois post-SCA en association à l'aspirine.

### 07.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) » à la posologie de l'AMM, soit pendant les 12 mois suivant le SCA, en association à l'AAS.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 08 ANNEXE 1 : LIBELLE DE LA DEMANDE DE DONNEES COMPLEMENTAIRES DE LA COMMISSION DANS SON AVIS D'INSCRIPTION DE BRILIQUE 90 MG DU 7 DECEMBRE 2011<sup>28</sup>

---

### **Demande d'étude**

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

Elle souhaite également des informations concernant :

- les caractéristiques des patients traités (caractéristiques démographiques, histoire de la maladie, antécédents, facteurs de risque cardio-vasculaires, ...);
- les conditions d'utilisation (indication, durée de traitement, posologie, traitements concomitants,...);
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs ;
- la fréquence de survenue des saignements de sévérité modérée et des effets indésirables inattendus révélés par l'essai PLATO ;
- les variables pouvant constituer des facteurs prédictifs de survenue des événements cardiovasculaires et hémorragiques ;
- l'utilisation des soins et des services de santé pendant l'année suivant l'hospitalisation.
- La période de suivi, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la commission de la Transparence. Les données devront être disponibles au moment de la réinscription de BRILIQUE.

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

### **Justificatif de la demande de données POST-INSCRIPTION**

Pour la spécialité BRILIQUE, nouvel antiagrégant plaquettaire indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu, une demande de données complémentaires a été formulée par la commission de la Transparence au cours de la séance du 5 octobre 2011.

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

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

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

---

<sup>28</sup> Cf. paragraphe « 4.5 Recommandation de la Commission de la transparence » de l'avis.

# 09 ANNEXE 2 : AVIS D'INSCRIPTION DE BRILIQUE 90 MG DU 7 DECEMBRE 2011 : DISCUSSION ET CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

## « Discussion

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

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

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

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

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

## Conclusions

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

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

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

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

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

En revanche chez les patients inclus en Amérique du Nord (10% de l'effectif), le critère principal a été en faveur du clopidogrel ce qui pourrait être liés aux plus fortes doses d'aspirine utilisées en Amérique du Nord. Il ne peut cependant pas être exclu qu'ils puissent être dus au hasard ou à un autre facteur non identifié.

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

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

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

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

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

Un effet bradycardisant du ticagrelor est possible.

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

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

## 010 ANNEXE 3 : PUBLICATIONS DES ANALYSES EN SOUS-GROUPES DE L'ÉTUDE PLATO PRESENTÉES PAR LE LABORATOIRE

---

Held C, Asenivlad N, Bassand JP et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery Results From the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* Vol. 57, No. 6, 2011:672–84

James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011;342:d3527 doi: 10.1136/bmj.d3527.

Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K et al. Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2011;124:544-554.

Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* (2011) 32, 2945–2953.

Storey RF, Becker RC, Harrington RA et al. Pulmonary Function in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Ticagrelor or Clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] Pulmonary Function Substudy). (*J Am Cardiol* 2011;108:1542–1546).

Armstrong PW, Siha H, FU Y et al. ST-Elevation Acute Coronary Syndromes in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Insights From the ECG Substudy. *Circulation*. 2012;125:514-521

Becker RC, Bassand JP, Budaj A et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and Ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* (2011) 32, 2933–2944.

Goodman SG, Clare R, Pieper KS et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes With Clopidogrel and Ticagrelor Insights From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial. *Circulation*. 2012;125:978-986.

James SK, Storey RF, Kurmi NS et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and a History of Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circulation*. 2012;125:2914-2921.

Siha H, Das D, Fu Y et al. Baseline Q waves as a prognostic modulator in patients with ST-segment elevation: insights from the PLATO trial. *CMAJ*, July 10, 2012, 184(10).

Akerblom A, Wallentin L, Siegbahn A et al. Cystatin C and Estimated Glomerular Filtration Rate as Predictors for Adverse Outcome in Patients with ST-Elevation and Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes Study. *Clin Chem* 58:1,190–199 (2012).

Cornel JH, Becker RC, Goodman S et al. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes—Insights from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2012;164:334-342.e1.

Varenhorst C, Alström U, Scirica BM et al. Factors Contributing to the Lower Mortality With Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *J Amer Coll Cardiol* Vol. 60, No. 17, 2012.

Husted S, James S, Becker RC et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes A Substudy From the Prospective Randomized PLATElet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:680-688.

Kohli P, Wallentin L, Reyes E et al. Reduction in First and Recurrent Cardiovascular Events With Ticagrelor Compared With Clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation* 2013;127:673-680.

Armstrong PW, Westerhout CM, Fu Y et al. Quantitative ST-depression in Acute Coronary Syndromes: the PLATO Electrocardiographic Substudy. *The Am J Med* (2013) 126, 723-729.

Kunadian V, James SK, Wojdyla D et al. Angiographic Outcomes in the PLATO Trial (Platelet Inhibition and Patient Outcomes). *JACC Cardiovascular Intervention*, vol 6, No 7, 2013.

Steg PG, Harrington A, Emanuelson H et al. Stent Thrombosis With Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes An Analysis From the Prospective, Randomized PLATO Trial. *Circulation*. 2013;128:1055-1065.

Brilakis ES, Held C, Meier B et al. Effect of ticagrelor on the outcomes of patients with prior coronary artery bypass graft surgery: Insights from the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*, Volume 166, Number 3, 2013.

Storey RF, James SK, Siegbahn A et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets*, 2014; 25(7): 517–525.

Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A et al. Biomarkers in Relation to the Effects of Ticagrelor in Comparison With Clopidogrel in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Managed With or Without In-Hospital Revascularization A Substudy From the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2014;129:293-303.

Husted S, James S, Bach R, et al. The efficacy of ticagrelor is maintained in women with acute coronary syndromes participating in the prospective, randomized, platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1541–50.

Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* (2014) 35, 2083–2093. *European Heart Journal* (2014) 35, 2083–2093.

Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM et al. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *Eur J Preve Cardiol*, 2014. DOI: 10.1177/2047487314533215

Varenhorst C, Alström U, Braun OO et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. Varenhorst C, et al. *Heart* 2014;100:1762–1769.

Akerblom A, Eriksson N, Wallentin L et al. Polymorphism of the cystatin C gene in patients with acute coronary syndromes: Results from the PLATElet inhibition and patient Outcomes study. (*Am Heart J* 2014;168:96-102.e2.).

Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC et al. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *Clin Res Cor Interv*, 2015, 737-745.

Johansson A, Eriksson N, Becker RC et al. NLRC4 Inflammasome Is an Important Regulator of Interleukin-18 Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes Genome-Wide Association Study in the PLATElet inhibition and patient Outcomes Trial (PLATO). *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:498-506.

Siha H, Debraf D, Fu Y et al. Baseline Q waves and time from symptom onset to ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from PLATO on the influence of sex. *CMAJ*, July 10, 2012, 184(10), 1135-1142.

Velders MA, Wallentin L, Becker RC et al. Biomarkers for risk stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: Insights from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial. *Am Heart J* 2015;169:879-889.e7.

Varenhorst C, Eriksson N, Johansson A et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *Eur Heart J* (2015) 36, 1901–1912.

Hagström E, James SK, Bertilsson M et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J* (2016) 37, 1325–1333.

Andell P, James SK, Cannon CP et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am Heart Assoc*. 2015;4:e002490 doi: 10.1161/JAHA.115.002490.

Bui AH, Cannon CP, Steg PG et al. Relationship Between Early and Late Nonsustained Ventricular Tachycardia and Cardiovascular Death in Patients With Acute Coronary Syndrome in the Platelet inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9:e002951. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002951.

Velders MA, Abtan J, Angiolillo D et al. Safety and efficacy of ticagrelor and clopidogrel in primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2016;102:617–625.

Johansson A, Eriksson N, Lindholm D et al. Genome-wide association and Mendelian randomization study of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome. *Hum Mol Gen*, 2016, Vol. 25, No. 7 1447–1456.

Ginannitsis E, Wallentin L, James SK et al. Outcomes after planned invasive or conservative treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and a normal value of high sensitivity troponin at randomisation: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial biomarker substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Apr 4. pii: 2048872616641901.