

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **BRILIQUE 60 mg (ticagrélol), antiagrégant plaquettaire**

#### **Intérêt clinique insuffisant en prévention secondaire au-delà d'un an après un infarctus du myocarde**

#### L'essentiel

- ▶ BRILIQUE 60 mg a l'AMM, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) et à haut risque de développer un événement athérothrombotique.
- ▶ BRILIQUE 90 mg, déjà disponible, a l'AMM en prévention secondaire pendant les 12 premiers mois suivant un syndrome coronaire aigu. Ce nouveau dosage à 60 mg a l'AMM uniquement pour le traitement au long cours au delà d'un an des patients ayant des antécédents d'IDM et à haut risque de développer un événement athérothrombotique.
- ▶ L'association de BRILIQUE 60 mg à l'aspirine au long cours, au-delà d'un an après l'IDM, a montré un gain modeste en termes d'efficacité, au prix d'une augmentation du risque hémorragique et de dyspnée. Le bénéfice clinique net en faveur de cette stratégie n'est pas démontré.

#### Stratégie thérapeutique

- En prévention secondaire post-infarctus du myocarde, quelle que soit la technique de revascularisation, une bithérapie par aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10 mg) ou ticagrélol (180 mg/j) est recommandée pendant 1 an. L'association au prasugrel ou au ticagrélol est recommandée quand ces molécules ont été prescrites à la phase aiguë. Ensuite, l'aspirine est poursuivie en monothérapie au long cours (75-160 mg/j).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
BRILIQUE 60 mg n'a pas de place en prévention secondaire après un infarctus du myocarde datant d'au moins un an chez les patients à haut risque de développer un événement athérothrombotique ciblés par l'AMM (patients dont l'IDM est survenu dans les 2 ans ou pour lesquels le délai d'arrêt du traitement initial par inhibiteur de l'ADP est < 1 an). L'intérêt de poursuivre au-delà d'un an une double antiagrégation plaquettaire par l'association de ticagrélol 60 mg et d'aspirine par rapport à l'aspirine seule n'est pas démontré.  
L'existence d'un bénéfice clinique net en faveur de cette stratégie est incertaine ; il ne peut être exclu que le gain observé en termes d'efficacité soit contrebalancé par des effets délétères de même importance clinique, en particulier les hémorragies majeures.

#### Données cliniques

- L'intérêt du ticagrélol 60 mg 2 fois/jour, associé à l'aspirine faible dose (75-150 mg/j), a été évalué comparativement à l'aspirine en monothérapie dans une étude randomisée en double-aveugle chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde 1 à 3 ans avant la randomisation et présentant au moins un des facteurs de risque d'athérombose additionnels prédéfinis (âge ≥ 65 ans, diabète nécessitant un traitement, un second infarctus du myocarde précédent, signes de coronaropathie multitronculaire ou insuffisance rénale chronique non au stade terminal).
- A 36 mois, l'ajout du ticagrélol 60 mg à l'aspirine a permis une réduction modeste des événements ischémiques majeurs (délai de survenue du premier événement : décès cardiovasculaire, IDM ou AVC) : 7,8% versus 9,0% (p=0,004), sans démonstration d'une différence sur la mortalité. Ce bénéfice modeste a été obtenu au prix d'une augmentation du risque hémorragique (différence absolue de 17,6%, p<0,0001), notamment des hémorragies majeures (2,3% versus 1,1%, p<0,001), et de dyspnée (14,2% versus 5,5%). Il n'a pas été mis en évidence de

différence entre les deux groupes sur le bénéfice clinique net, estimé à partir du critère associant décès cardiovasculaire, IDM, AVC et saignements TIMI majeurs.

- Les arrêts prématurés de traitement ont été plus élevés sous bithérapie que sous aspirine seule (28,7% versus 21,4%), en particulier ceux motivés par un événement indésirable qui ont été presque deux fois plus fréquents sous bithérapie (16,1% versus 8,5%), différence essentiellement imputable à l'augmentation du risque d'hémorragies (5,1% versus 1,3%), même mineures, et de dyspnées (4,0% versus 0,7%). Les arrêts liés aux saignements et aux dyspnées ont été plus fréquents chez les patients de plus de 75 ans, avec une différence d'au moins 10% par rapport à l'aspirine seule.
- En raison de l'hétérogénéité des patients inclus, l'EMA a discuté le bénéfice/risque du ticagrélor 60 mg dans certaines sous-populations. L'AMM a été restreinte aux patients jusqu'à 2 ans après l'IDM ou dans l'année suivant l'arrêt du traitement précédent par un inhibiteur de l'ADP, considérant le bénéfice/risque défavorable dans les autres populations (patients deux ans après leur infarctus du myocarde ou plus d'un an après avoir arrêté leur précédent traitement par un inhibiteur du récepteur de l'ADP).
- Les analyses dans les sous-groupes retenus par l'AMM, dont le niveau de preuve n'est pas optimal, suggèrent un bénéfice en termes d'efficacité légèrement supérieur par rapport à celui observé dans la population globale de l'étude, mais toujours au prix d'un sur-risque d'hémorragies majeures. Il n'a pas été démontré de bénéfice clinique net en faveur du ticagrélor dans cette population. La question de la transposabilité des résultats à une population plus à risque d'événements ischémiques ou hémorragiques se pose : les patients ayant un antécédent d'AVC ischémique ou à risque de bradycardie n'ont pas été inclus et seuls 12% étaient âgés de plus de 75 ans. L'altération de la fraction d'éjection ventriculaire, bien qu'étant un des facteurs majeurs de mauvais pronostic après un IDM, ne faisait pas partie des facteurs de risque prédéfinis pour l'inclusion des patients.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par BRILIQUE 60 mg est insuffisant.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 11 janvier 2017 (CT-15256) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »