

Efficacité et tolérance du ticagrelor comparé au clopidogrel et au prasugrel après un syndrome coronaire aigu : Cohorte SPACE-AA de plus de 50 000 patients issus du SNIIRAM

P. Blin^a, C. Dureau-Pournin^a, J. Jové^a, R. Lassalle^a, J. Bénichou^b, L. Bonello^c, J. Dallongeville^d, N. Danchin^e, B. Falissard^f, F. Thomas-Delecourt^g, C. Droz-Perroteau^a, N. Moore^h

^aBordeaux PharmacoSpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – ^bCHU, INSERM U1219, Rouen, France – ^cHôpital Nord, Marseille, France – ^dInstitut Pasteur, INSERM U1167, Lille, France – ^eHôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France – ^fCentre de Recherche en Epidémiologie et Santé des populations, INSERM U1018, Paris, France – ^gAstraZeneca, Courbevoie, France – ^hBordeaux PharmacoSpi, INSERM CIC1401, INSERM U1219, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Liens d'intérêt

Etude réalisée par la Plateforme Bordeaux PharmacoSpi à la demande des autorités de santé, avec un financement inconditionnel du laboratoire AstraZeneca, et supervisée par un comité scientifique constitué d'experts indépendants.

Contexte

- L'essai pivot PLATO a montré une supériorité du ticagrelor comparé au clopidogrel.
- Aucune comparaison directe avec le prasugrel n'a été effectuée.
- L'étude SPACE-AA a été réalisée à la demande des autorités de santé afin d'évaluer le bénéfice-risque du ticagrelor en conditions réelles d'utilisation (EUPAS5987).

Objectif

Comparer l'incidence à un an des syndromes coronaires aigus (SCA), accidents vasculaires cérébraux (AVC), décès, et hémorragies majeures chez les patients traités par antiagrégant plaquettaire (AAP) après une hospitalisation pour SCA :

- Ticagrelor versus clopidogrel
- Ticagrelor versus prasugrel.

Méthodes

Schéma d'étude

Cohorte historique des patients hospitalisés en 2013 avec un diagnostic principal d'infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage ST (IDM ST+, IDM ST-) ou d'angor instable avec passage en unité de soins intensifs (USI) durant l'hospitalisation, identifiés et suivis pendant un an dans la base de données du SNIIRAM.

Groupe de traitement : ticagrelor, clopidogrel ou prasugrel ± aspirine

Premier AAP délivré dans le mois suivant la sortie de la première hospitalisation pour SCA (hospitalisation index).

Evénements cliniques : pendant l'exposition au traitement AAP

- Critères d'**efficacité** :
 - Composite incluant l'hospitalisation (diagnostic principal) pour SCA avec passage en USI ou pour AVC, ou le décès
 - Chaque événement du composite.
- Critère de **tolérance** : hospitalisation (diagnostic principal) pour hémorragie majeure.

Analyses statistiques

- Pour chaque comparaison, appariement 1:1 sur le sexe, l'âge, le diagnostic de l'hospitalisation index, et un score de propension haute dimension incluant de nombreuses variables de l'hospitalisation index et de l'année précédente.
- Estimation de l'incidence cumulée à un an des événements : méthode de Kaplan-Meier.
- Comparaison des risques : modèle de Cox ou de Poisson
 - Analyse appariée ajustée sur la délivrance d'aspirine à la date index, SCA incident/naïf AAP, exposition aux traitements du BASI (variable dépendante du temps).

Résultats (1)

Populations d'étude

- Parmi les 76 844 patients hospitalisés en 2013 pour IDM ou angor instable avec passage en USI durant l'hospitalisation, 54 097 correspondaient à la population d'étude : **13 916 traités par ticagrelor, 19 796 par clopidogrel, et 8 242 par prasugrel** (Figure 1).
- Les patients inclus dans les groupes ticagrelor, clopidogrel et prasugrel étaient différents (Tableau 1). Les différences standardisées devenaient normalisées ou nulles après appariement de 9 224 patients du groupe ticagrelor à un patient du groupe clopidogrel, et de 6 752 patients ticagrelor à un patient prasugrel (Tableau 2).

	Population n
Selection criteria	76 844
- First hospitalisation with I20.0 or I21 primary diagnosis	
- Between 1 January 2013 and 31 December 2013	
- Without history of ACS (I20.0, I21-24) in the 30 days before	
- In a teaching/regional hospital, other public or private hospital	
- With at least one day in an intensive care unit	
Exclusion criteria	22 747
- Index hospitalisation duration = 0 day and alive at discharge	748
- Uncertain identification (several twins or beneficiaries)	68
- Less than 18 years at index date	6
- Less than 365 days of history in SNIIRAM before index date	2 095
- Death during index hospitalisation	3 911
- Alive at discharge and without any reimbursed healthcare in the 365 days after index date	1 888
- Rehabilitation centre in the 30 days after index date	14 031
Study population	54 097
- Clopidogrel (± ASA)	19 796
- Ticagrelor (± ASA)	13 916
- Prasugrel (± ASA)	8 242
- ASA alone	7 068
- No APA (no dispensation within 30 days after discharge)	5 026
- Others: other APA or association of several APA (± ASA)	49
1:1 matched populations (on sex, age ± 1 year, hdPS ± 0.05, diagnosis of index ACS)	
Ticagrelor versus clopidogrel (per group)	9 224
Ticagrelor versus prasugrel (per group)	6 752

Figure 1. Identification et sélection des populations d'étude

Résultats (2)

Tableau 1. Caractéristiques des patients (population totale)

	Ticagrelor n = 13916	Clopidogrel n = 19796	SD* (T vs C)	Prasugrel n = 8242	SD* (T vs P)
Male	76.2%	67.6%	19.2	85.6%	-24.1
Age, Mean (± SD)	63.4 (12.7)	71.5 (13.1)	-15.8	58.1 (10.0)	12.6
Primary diagnosis at index ACS					
Unstable angina	27.1%	41.1%	-29.9	18.7%	20.1
STEMI	54.9%	41.6%	26.9	72.4%	-37.0
NSTEMI	18.0%	17.3%	1.8	8.9%	26.9
Procedures performed (index ACS)					
Percutaneous coronary intervention	88.8%	70.3%	47.1	93.9%	-18.2
Coronary artery by-pass grafting	0.1%	0.8%	-10.5	0.0%	4.5
Risk factors					
Diabetes mellitus	20.2%	27.1%	-16.3	20.7%	-1.2
Hypertension	14.1%	28.1%	-34.8	11.5%	7.8
Coronary artery disease	12.3%	22.1%	-26.2	10.9%	4.4
Congestive heart failure	2.6%	8.0%	-24.3	1.9%	4.7
Peripheral arterial disease	3.7%	8.4%	-19.8	2.9%	4.5
Acute coronary syndrome	6.7%	11.0%	-15.2	5.4%	5.5
Ischemic or undefined stroke	1.4%	3.5%	-13.6	0.7%	6.9
Major bleeding	1.2%	2.8%	-11.4	1.0%	1.9

* Crude standardized difference (%)

Tableau 2. Caractéristiques des patients (populations appariées)

	Ticagrelor n = 9224	Clopidogrel n = 9224	SD*	Ticagrelor n = 6752	Prasugrel n = 6752	SD*
Male	73.5%	73.5%	0.0	84.9%	84.9%	0.0
Age, Mean (± SD)	66.5 (12.4)	66.5 (12.4)	0.0	58.4 (10.0)	58.5 (10.0)	0.0
Primary diagnosis at index ACS						
Unstable angina	31.4%	31.4%	0.0	18.5%	18.5%	0.0
STEMI	51.3%	51.3%	0.0	72.8%	72.8%	0.0
NSTEMI	17.3%	17.3%	0.0	8.7%	8.7%	0.0
Procedures performed (index ACS)						
Percutaneous coronary intervention	84.5%	84.7%	-0.5	94.5%	94.3%	1.1
Coronary artery by-pass grafting	0.2%	0.2%	0.0	0.0%	0.0%	-
Risk factors						
Diabetes mellitus	21.7%	22.5%	-1.8	17.5%	19.3%	-4.6
Hypertension	17.2%	17.9%	-2.0	8.9%	10.1%	-4.1
Coronary artery disease	13.9%	13.6%	1.0	8.9%	8.6%	1.4
Congestive heart failure	3.3%	3.4%	-0.9	1.5%	1.5%	-0.4
Peripheral arterial disease	4.7%	4.6%	0.5	2.7%	2.6%	0.6
Acute coronary syndrome	7.3%	7.1%	0.7	4.4%	3.9%	2.8
Ischemic or undefined stroke	1.7%	2.1%	-2.7	0.9%	0.7%	3.3
Major bleeding	1.4%	1.5%	-1.1	0.9%	0.9%	-1.1

* Standardized difference (%)

Incidence cumulée à un an des événements (Tableau 3)

- Pour ticagrelor *versus* clopidogrel, l'incidence cumulée à un an du critère composite était respectivement de 7,2 % et 8,2 %.
- Pour ticagrelor *versus* prasugrel, ce résultat était respectivement de 5,0 % et 5,1 %.

Efficacité et tolérance (Figure 2)

- Pour ticagrelor *versus* clopidogrel, le risque était significativement plus faible avec ticagrelor pour :
 - le critère composite : RR=0,88 [IC95 % : 0,79-0,99]
 - le décès : RR=0,73 [IC95 % : 0,59-0,90].
- Pour ticagrelor *versus* prasugrel, aucune différence n'était observée entre les deux groupes .

Tableau 3. Incidence cumulée à un an des événements durant l'exposition au traitement AAP

	Ticagrelor vs. clopidogrel n=9224 per group				Ticagrelor vs. prasugrel n=6752 per group			
	Events, n	Cumulative incidence (%)			Events, n	Cumulative incidence (%)		
	T	C	T	C	T	P	T	P
Composite	551	658	7.2	8.2	294	306	5.0	5.1
ACS with ICU	376	432	4.9	5.4	221	226	3.8	3.8
Stroke	41	46	0.6	0.6	14	26	0.2	0.4
Death	150	217	2.1	2.8	64	61	1.1	1.0
Major bleeding	170	163	2.2	2.2	73	76	1.3	1.3

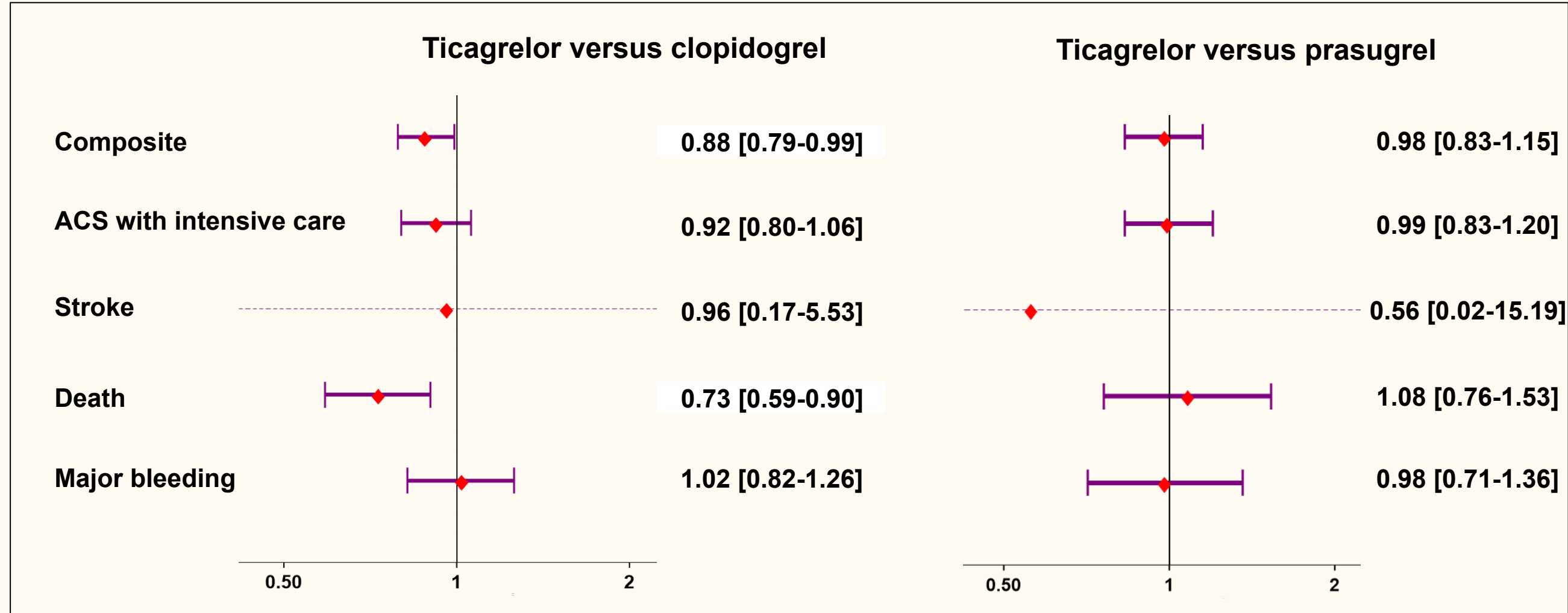


Figure 2. Risques [IC95 %], ticagrelor versus clopidogrel et ticagrelor versus prasugrel (populations appariées)

Conclusions

- Cette étude de plus de 50 000 patients montre une réduction significative de :
 - 27 % du risque de décès chez les patients traités par ticagrelor comparés à ceux traités par clopidogrel ;
 - 12 % du critère composite ;
 - pas d'augmentation du risque d'hémorragie majeure.
- La fréquence d'événements est proche pour ticagrelor et prasugrel, sans différence statistique.