

Pharmacologie médicale

Bordeaux PharmacoEpi
CIC Bordeaux CIC1401

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, C. Dureau-Pournin, J. Jové, R. Lassalle, J. Bénichou, L. Bonnello, J. Dallongeville,
N. Danchin, B. Falissard, F. Thomas-Delecourt, C. Droz-Perroteau, N. Moore

** Etude réalisée par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi à la demande des Autorités de Santé, avec un financement inconditionnel du laboratoire AstraZeneca, et supervisée par un comité scientifique constitué d'experts indépendants*

BORDEAUX PHARMACOEPi
Plateforme de recherche en pharmaco-épidémiologie
Service de Pharmacologie médicale, INSERM CIC1401

9^{ème} édition du Colloque Données de Santé en vie réelle, Paris, 13/06/2017

université
de BORDEAUX



Instituts
thématiques

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Contexte

- **Ticagrelor (T)**
 - Antiagrégant plaquettaire (AAP) actif par voie orale
 - Même classe pharmacologique que clopidogrel (C) et prasugrel (P) (P2Y12)
 - AMM européenne en 2010 dans prévention des événements athérothrombotiques, en association avec aspirine (AAS), chez patients adultes ayant syndrome coronaire aigu (SCA) (angor instable, infarctus du myocarde (IDM) avec ou sans sus-décalage du segment ST), incluant patients traités médicalement et par intervention coronaire percutanée ou pontage aorto-coronarien
 - Supériorité (versus C) dans essai pivot PLATO, pas de comparaison directe avec P
 - ➔ Demande des autorités de santé de données complémentaires sur T en conditions réelles d'utilisation
 - ➔ Mise en place étude SPACE-AA*

9ème édition du Colloque Données de Santé en vie réelle

Objectifs

- Estimer et comparer en vie réelle l'incidence à 1 an des :
 - SCA
 - Accidents vasculaires cérébraux (AVC)
 - Décès
 - Hémorragies majeures
- chez les patients traités par AAP après hospitalisation pour SCA :
- T versus C
 - T versus P

Méthode (1)

- **Cohorte** de patients hospitalisés en 2013
 - Diagnostic principal d'angor instable ou IDM (ST+, ST-)*
 - Passage en unité de soins intensifs (USI) durant hospitalisation
 - Identifiés et suivis pendant 1 an dans **SNIIRAM**
- **Groupe de traitement** (T, C, P $\pm$ AAS)
 - 1^{er} AAP dans le mois suivant sortie hospitalisation (date index)
- **Événements cliniques**
 - Critères d'**efficacité** :
 - Composite incluant SCA avec passage en USI, AVC, décès
 - Chaque événement du composite
 - Critère de **sécurité** : hémorragies majeures

* Code CIM-10 I20.0 ou I21

Méthode (2)

- **Analyses statistiques**
 - Pendant l'exposition au traitement AAP
 - Incidence cumulée à 1 an des événements : méthode de Kaplan-Meier
 - Comparaison des risques : modèle de Cox ou de Poisson
 - Analyse brute
 - Analyse **appariée** sur sexe, âge, diagnostic de hospitalisation index, **SPhd***
 - + **ajustée** sur délivrance AAS à date index, SCA incident/naïf APA, exposition aux traitements du BASI (variable dépendante du temps)

* Score de propension à haute dimension

Méthode (3)

- **SPhd**
 - Probabilité d'être traité par un AAP donné après hospitalisation
 - Estimé pour chaque diagnostic index et chaque comparaison à partir modèle régression logistique incluant nombreuses variables de hospitalisation index et année précédente (6 SPhd)
 - **Variables fixes** : sexe, âge, CMUc, PCI index, pontage index, durée hospitalisation index, AAS avant date index, catégorie hôpital inclusion, nombre de jours en USI durant hospitalisation index, SCA incident/naïf AAP, score comorbidité Charlson index
 - **160 covariables** provenant de **5 dimensions** (année précédente) : ALD, hospitalisations, médicaments cardiovasculaires, médicaments non cardiovasculaires, consultations/visites/biologie

Résultats : Populations

	Population n
Selection criteria	76 844
- First hospitalisation with I20.0 or I21 primary diagnosis	
- Between 1 st 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
Matched populations	
Ticagrelor versus clopidogrel (per group)	9 224
Ticagrelor versus prasugrel (per group)	6 752

Caractéristiques des populations (population totale)

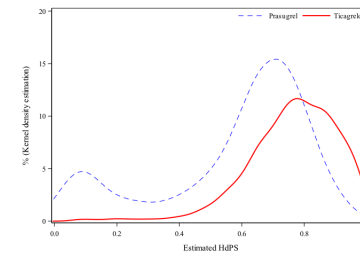
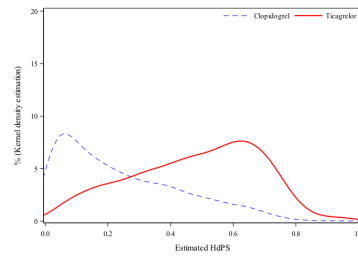
	Clopidogrel n = 19796	Prasugrel n = 8242	Ticagrelor n = 13916
Gender male, n (%)	13374 (67.6)	7059 (85.6)	10605 (76.2)
Mean age at index ACS hospitalisation (in years) (± SD)	71.5 (13.1)	58.1 (10.0)	63.4 (12.7)
Primary diagnosis of the index ACS hospitalisation, n (%)			
Unstable angina	8135 (41.1)	1538 (18.7)	3767 (27.1)
STEMI	8237 (41.6)	5969 (72.4)	7642 (54.9)
NSTEMI	3424 (17.3)	735 (8.9)	2507 (18.0)
Procedures performed during index ACS hospitalisation, n (%)			
Percutaneous coronary intervention	13908 (70.3)	7743 (93.9)	12364 (88.8)
Coronary artery bypass graft	153 (0.8)	3 (0.0)	18 (0.1)
Charlson comorbidity index (in categories), n (%)			
[0-1]	560 (2.8)	244 (3.0)	510 (3.7)
[2-3]	3155 (15.9)	3368 (40.9)	4354 (31.3)
[4-5]	5422 (27.4)	2916 (35.4)	4767 (34.3)
[6-7]	5675 (28.7)	1272 (15.4)	2882 (20.7)
>7	4984 (25.2)	442 (5.4)	1403 (10.1)
≥ 1 cardiac risk factors in the previous year, n (%)			
Diabetes mellitus	5371 (27.1)	1705 (20.7)	2808 (20.2)
Hypertension	5561 (28.1)	944 (11.5)	1969 (14.1)
Coronary artery disease	4371 (22.1)	898 (10.9)	1714 (12.3)
Congestive heart failure	1581 (8.0)	153 (1.9)	365 (2.6)
Peripheral arterial disease	1672 (8.4)	238 (2.9)	518 (3.7)
Acute coronary syndrome	2178 (11.0)	441 (5.4)	928 (6.7)
Ischemic or undefined stroke	688 (3.5)	58 (0.7)	200 (1.4)
Major bleeding	551 (2.8)	84 (1.0)	161 (1.2)

Distribution des SPhd

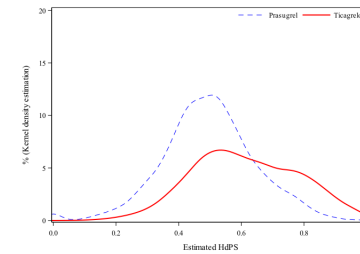
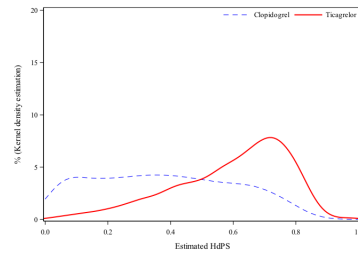
Ticagrelor vs. clopidogrel

Ticagrelor vs. prasugrel

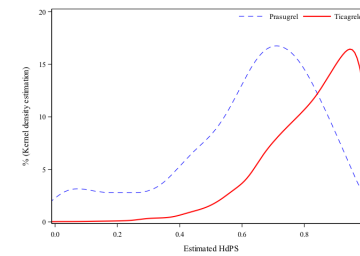
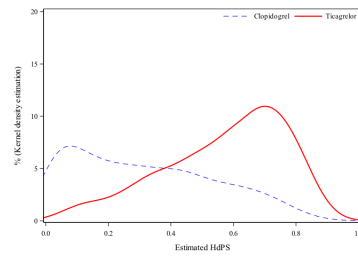
Total patients
Index diagnosis I20.0



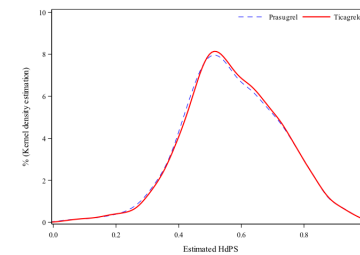
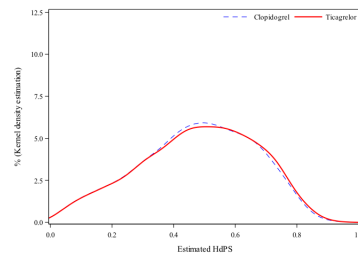
Index diagnosis I21 STEMI



Index diagnosis I21 NSTEMI



Matched patients



Caractéristiques des populations (populations appariées)

	Clopidogrel n = 9224	Ticagrelor n = 9224	SD*	Prasugrel n = 6752	Ticagrelor n = 6752	SD*
Gender male, n (%)	6776 (73.5)	6776 (73.5)	0.0	5732 (84.9)	5732 (84.9)	0.0
Mean age at index ACS hospitalisation (in years) (± SD)	66.5 (12.4)	66.5 (12.4)	0.0	58.5 (10.0)	58.4 (10.0)	0.0
Primary diagnosis of the index ACS hospitalisation, n (%)						
Unstable angina	2894 (31.4)	2894 (31.4)	0.0	1246 (18.5)	1246 (18.5)	0.0
STEMI	4730 (51.3)	4730 (51.3)	0.0	4917 (72.8)	4917 (72.8)	0.0
NSTEMI	1600 (17.3)	1600 (17.3)	0.0	589 (8.7)	589 (8.7)	0.0
Procedures during index ACS hospitalisation, n (%)						
Percutaneous coronary intervention	7810 (84.7)	7793 (84.5)	-0.5	6365 (94.3)	6382 (94.5)	1.1
Coronary artery bypass graft	19 (0.2)	14 (0.2)	-	1 (0.0)	0 (0.0)	-
Charlson comorbidity index (in categories), n (%)						
[0-1]	314 (3.4)	325 (3.5)	0.7	218 (3.2)	198 (2.9)	-1.7
[2-3]	2202 (23.9)	2315 (25.1)	2.8	2805 (41.5)	2729 (40.4)	-2.3
[4-5]	3170 (34.4)	3014 (32.7)	-3.6	2337 (34.6)	2604 (38.6)	8.2
[6-7]	2275 (24.7)	2302 (25.0)	0.7	1030 (15.3)	971 (14.4)	-2.5
>7	1263 (13.7)	1278 (13.7)	0.2	362 (5.4)	250 (3.7)	-8.0
≥ 1 cardiac risk factors in the previous year, n (%)						
Diabetes mellitus	2071 (22.5)	2002 (21.7)	-1.8	1303 (19.3)	1183 (17.5)	-4.6
Hypertension	1654 (17.9)	1583 (17.2)	-2.0	683 (10.1)	602 (8.9)	-4.1
Coronary artery disease	1253 (13.6)	1284 (13.9)	1.0	578 (8.6)	604 (8.9)	1.4
Congestive heart failure	315 (3.4)	300 (3.3)	-0.9	103 (1.5)	100 (1.5)	-0.4
Peripheral arterial disease	422 (4.6)	431 (4.7)	0.5	178 (2.6)	184 (2.7)	0.6
Acute coronary syndrome	652 (7.1)	669 (7.3)	0.7	262 (3.9)	300 (4.4)	2.8
Ischemic or undefined stroke	192 (2.1)	158 (1.7)	-2.7	46 (0.7)	62 (0.9)	-
Major bleeding	142 (1.5)	130 (1.4)	-1.1	62 (0.9)	61 (0.9)	-1.1

* Standardized difference

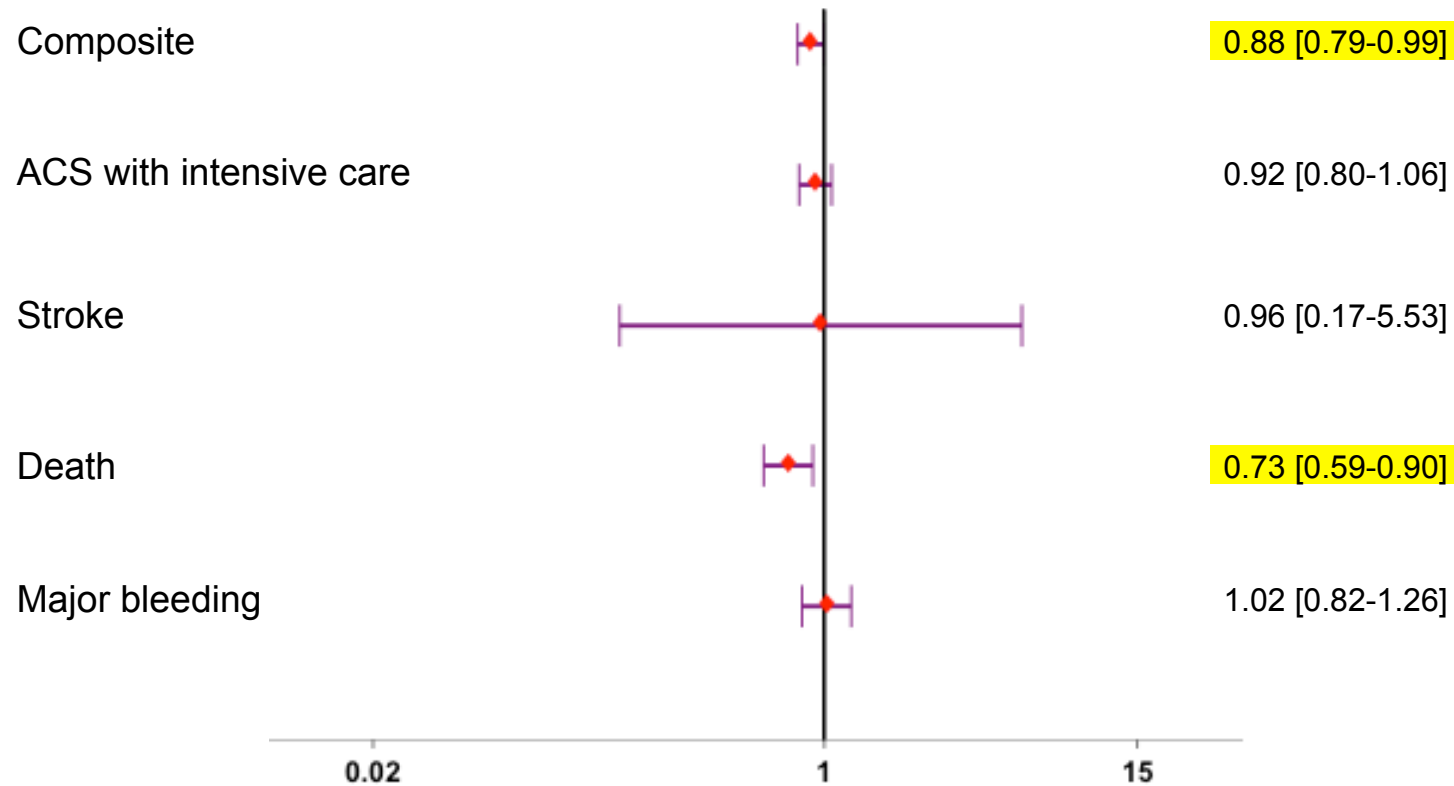
Incidence cumulée à 1 an des événements durant l'exposition au traitement AAP

	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

Efficacité et sécurité du ticagrelor

Ticagrelor versus clopidogrel

Outcomes



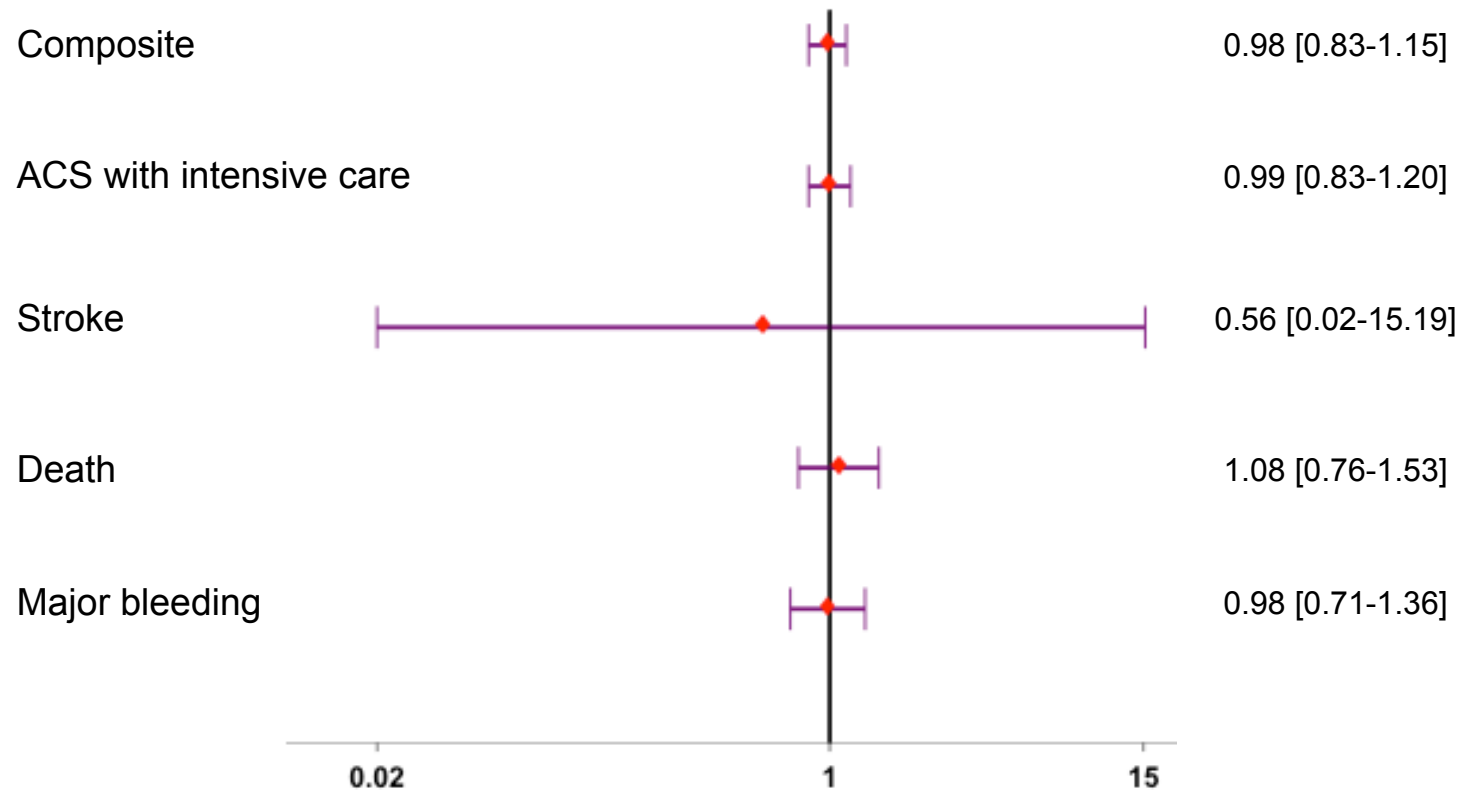
Hazard ratios with 95% CI, ticagrelor vs. clopidogrel in matched populations

➔ Différence en faveur du ticagrelor par rapport au clopidogrel

Effacité et sécurité du ticagrelor

Ticagrelor versus prasugrel

Outcomes



Hazard ratios with 95% CI, ticagrelor vs. prasugrel in matched populations

➔ Pas de différence entre ticagrelor et prasugrel

Discussion / Conclusion

- Réduction significative du risque
 - de décès : 27%
 - du critère composite : 12%chez les patients traités par T comparativement au C
- Sans augmentation du risque hémorragique majeur
- Fréquence d'événements proche pour T et P, sans différence statistique
- Résultats congruents à ceux de PLATO :
 - réduction du décès : 22%
 - réduction du composite (décès cardiovasculaires) : 16%

Equipe projet

- **Comité scientifique**
 - Pr J. Bénichou, Biostatisticien
 - Dr L. Bonello, Cardiologue
 - Dr J. Dallongeville, Epidémiologiste
 - Pr N. Danchin, Cardiologue
 - Pr B. Falissard, Santé publique
- **Centre coordinateur : Plateforme Bordeaux PharmacoeEpi**
 - Pr N. Moore, Directeur BPE-CIC1401
 - Dr P. Blin, Directeur médico-scientifique
 - C. Droz-Perroteau, Directrice des opérations
 - C. Dureau-Pournin, Chef de projet
 - R. Lassalle, Responsable statistiques & data management
 - J. Jové, Statisticien



Merci pour votre attention



cecile.droz@u-bordeaux.fr, <http://www.pharmacoepi.eu>

Bordeaux PharmacoEpi

Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

Service de Pharmacologie médicale, CIC Bordeaux CIC1401

INSERM - Université de BORDEAUX - CHU de Bordeaux - Adera

Bâtiment Le Tondu - case 41 - 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

Acc. +33 (0)5 57 57 46 75 ▪ Fax +33 (0)5 57 57 47 40

