



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mai 2010

ANGIOX 250 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour injectable ou pour perfusion

- Boîte de 2 flacons (CIP 566 203-6)
- Boîte de 10 flacons (CIP 566 193-0)

Laboratoire THE MEDICINES COMPANY FRANCE

Bivalirudine

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM initiale : 20 septembre 2004 (procédure centralisée)

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication : « ANGIOX est indiqué en tant qu'anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), **notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+)** subissant une ICP primaire. », Rectificatif AMM du 20 novembre 2009.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Bivalirudine

1.2. Indication

« ANGIOX est indiqué en tant qu'anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), **notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une ICP primaire.** (extension d'indication)

Note: ancien libellé : « Anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP). »

ANGIOX est également indiqué pour le traitement des patients atteints d'un angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. Angiox doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel. »

1.3. Posologie

« Angiox doit être administré par un médecin spécialisé soit dans le traitement du syndrome coronarien aigu, soit dans les procédures d'intervention coronaire.

Patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), y compris une ICP primaire

La dose recommandée pour les patients bénéficiant d'ICP est un bolus intraveineux de 0,75 mg/kg de poids corporel immédiatement suivi d'une perfusion intraveineuse à la vitesse de 1,75 mg/kg de poids corporel/heure pendant au moins toute la durée de l'intervention. La perfusion peut se poursuivre pendant 4 heures maximum après l'ICP, si cela se justifie d'un point de vue clinique. À la fin de la perfusion de 1,75 mg/kg/h, on peut continuer à perfuser une dose réduite de 0,25 mg/kg/h pendant 4 à 12 heures, selon les besoins cliniques.

Après une ICP primaire, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme correspondant à une ischémie myocardique.

Insuffisance rénale

- ANGIOX est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min) ainsi que chez les patients sous dialyse.

- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose pour syndrome coronaire aigu (SCA) (bolus de 0,1mg/kg ; perfusion de 0,25 mg/kg/h).

- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (TFG 30-59 ml/min) bénéficiant d'une ICP (qu'ils soient traités avec la bivalirudine pour SCA ou non), la vitesse de perfusion doit être abaissée à 1,4 mg/kg/h. Le bolus administré devra être conforme à la posologie pour syndrome coronaire aigu (SCA) ou ICP décrite ci-dessous.

Le contrôle du temps de coagulation est recommandé durant l'ICP chez les patients insuffisants rénaux. L'activated clotting time (ACT) doit être contrôlé 5 minutes après le bolus. Si l'ACT est inférieur à 225 secondes, un second bolus de 0,3 mg/kg doit être administré et l'ACT doit être contrôlé 5 minutes après l'administration du second bolus.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Les études pharmacocinétiques montrent que le métabolisme hépatique de la bivalirudine est limité ; dès lors, la sécurité et l'efficacité de la bivalirudine n'ont pas été étudiées de manière spécifique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Population de personnes âgées

La prudence s'impose chez les personnes âgées en raison de la diminution de la fonction rénale associée à l'âge.

Patients pédiatriques

Il n'existe pas d'indication pertinente pour l'utilisation d'Angiox chez les enfants de moins de 18 ans.

Utilisation avec un autre traitement anticoagulant

- **Chez les patients atteints d'un IDM ST+ bénéficiant d'ICP primaire, le traitement standard pré-hospitalisation doit inclure du clopidogrel et peut aussi inclure l'administration précoce d'HNF** (Cf. rubrique 5.1 du RCP). Les patients peuvent être mis sous ANGIOX 30 minutes après l'arrêt de l'héparine non fractionnée, administrée par voie intraveineuse ou 8 heures après l'arrêt d'une héparine de bas poids moléculaire administrée par voie sous-cutanée.

- ANGIOX peut être utilisé en association à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa (Cf. au 5.1 du RCP).

Modalité d'administration: ANGIOX est administré sous la forme d'un bolus initial (poussée IV rapide), suivi d'une perfusion IV, selon un schéma posologique en fonction du poids. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01	Antithrombotiques
B01A	Antithrombotiques
B01AE	Inhibiteurs directs de la thrombine
B01AE06	Bivalirudine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Autre antithrombotique inhibiteur direct de la thrombine : néant.

Note. Les autres spécialités à base d'un inhibiteur direct de la thrombine commercialisées en France ont une indication différente : REFLUDAN (lépirudine) a pour indication : « Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale » ; REVASC (désirudine) a pour indication : « Prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) » ; PRADAXA (dabigatran) a pour indication : « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique¹

Autres anticoagulants indiqués chez les patients ayant un SCA ST+ (syndrome coronarien aigu avec sus-décalage ST) :

- Héparines non fractionnées (HNF) : CALCIPARINE et Héparine sodique CHOAY

- Les traitements adjuvants de la reperfusion (par fibrinolyse ou angioplastie coronaire primaire) à mettre en œuvre pour un SCA ST+ :

- Médicaments visant à prévenir l'extension d'un thrombus coronaire déjà formé ou une réaction thrombotique excessive favorisée par la thrombolyse préhospitalière ou l'angioplastie coronaire : aspirine + clopidogrel (selon l'avis des experts).
- « *Les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa² n'ont leur place ni seuls par manque d'efficacité, ni en association avec une fibrinolyse, du fait de la majoration du risque hémorragique (grade B). Leur utilisation en phase aiguë de SCA ST+ ne doit s'envisager qu'avant une angioplastie primaire. Leur rapport bénéfices/risques en phase préhospitalière, en association avec du clopidogrel, n'est pas connu. La molécule conseillée est l'abciximab à la posologie de 250 µg/kg par voie IV suivie d'une perfusion IV continue de 0,125 µg/kg/min jusqu'à un maximum de 10 µg/min.* »

¹ L'énoxaparine et le fondaparinux n'ont donc pas d'indication AMM en cas d'angioplastie primaire.

² Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la haute Autorité de santé ; 06 février 2007

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Rappel des conclusions des évaluations précédentes

La bivalirudine dispose depuis septembre 2004 d'une AMM « comme anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP) ». Cette indication repose principalement sur les résultats de l'étude comparative randomisée REPLACE-2 (patients en angor stable). L'étude REPLACE-2 a montré la non-infériorité du traitement par bivalirudine par rapport à l'association héparine-anti-GP IIb/IIIa en termes de « décès, infarctus du myocarde, nouvelle revascularisation urgente pour ischémie à J30 » et « hémorragies majeures à l'hôpital ». Un avantage en faveur de la bivalirudine a été constaté dans REPLACE-2 en termes de réduction du risque d'hémorragies majeures (2,4% versus 4,1%, $p < 0,001$) mais la Commission a considéré que ce résultat était difficile à transposer à la pratique française dans la mesure où les praticiens français utilisaient des introducteurs de diamètre plus faible, empruntaient plus fréquemment la voie radiale et prescrivaient l'héparine non fractionnée à des posologies réduites, en comparaison au protocole thérapeutique évalué dans l'étude REPLACE-2³. La Commission avait conclu qu'ANGIOX apportait une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) comme anticoagulant chez les patients ayant un antécédent de TIH (thrombopénie induite par l'héparine) et subissant une intervention coronaire percutanée, dans la mesure où il peut répondre à un réel besoin thérapeutique et ceci bien que les données disponibles à cet égard ne concernent qu'un nombre très limité de patients. Chez les patients sans antécédent de TIH, elle a considéré qu'ANGIOX n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au traitement combiné associant un inhibiteur des GP IIb/IIIa et une héparine non fractionnée, chez des patients prétraités par aspirine et clopidogrel.

Dans le cadre de l'extension d'indication au « Traitement des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA ; angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-)) devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce. ANGIOX doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel », la Commission a conclu (avis du 29 avril 2009) qu'ANGIOX n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST. L'étude multicentrique, randomisée, ouverte ACUITY conduite chez 13 819 patients ayant un AI/IDM ST- a montré que la bivalirudine associée à un anti-GP IIb/IIIa était non inférieure à l'association HNF+anti-GP IIb/IIIa sur un critère composite ischémique à J30 (décès, IDM ou revascularisation non prévue pour ischémie : 7,7% versus 7,3%), d'hémorragies majeures (5,3% versus 5,7%).

De nouvelles données (étude HORIZONS) ont permis l'obtention d'une extension d'indication de la bivalirudine comme anticoagulant chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) et bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire.

3.1. Données d'efficacité issues de l'étude HORIZONS

L'étude HORIZONS avait pour objectif d'établir la sécurité d'emploi et l'efficacité de la bivalirudine chez les patients atteints d'IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire avec implantation d'un stent, soit un stent à libération lente de paclitaxel (stent à élution TAXUS™), soit un stent similaire mais non recouvert (stent de métal nu Express2™). Les patients ont été randomisés selon le traitement anticoagulant reçu (randomisation pharmacologique) et en fonction du type de stent utilisé (seconde randomisation).

Il s'agit d'une étude ouverte prospective, comparative à deux bras randomisée multicentrique : 11 pays concernés et 57% de patients inclus en Europe (pas d'inclusion en France). Deux randomisations ont été faites, l'une avant l'angiographie pour la randomisation

³ Cf. Avis rendu pour ANGIOX daté du 13 avril 2005.

pharmacologique, l'autre après l'angiographie pour les patients éligibles à une ICP pour la randomisation selon le type de stent. Il s'agit d'une étude de non infériorité avec réalisation possible d'un test de supériorité.

Critères d'évaluation (J30)

Pour la comparaison des traitements anticoagulants, les objectifs étaient de démontrer à 30 jours (J30) que la bivalirudine par rapport à l'association HNF+ anti-GP IIb/IIIa permettrait d'obtenir :

a- des taux non inférieurs du critère composite « événements indésirables cardiaques/ischémiques majeurs » (major adverse ischemic cardiac events [MACE]) et de ses composantes individuelles (décès toutes causes, réinfarctus, AVC, revascularisations du vaisseau cible pour ischémie ;

Les événements du critère MACE ont été définis comme suit :

- décès toutes causes (cardiaque et non cardiaque). Un décès d'origine cardiaque était défini comme secondaire à un IDM aigu ; une perforation cardiaque ou une tamponnade péricardique ; un trouble du rythme ou de la conduction cardiaque. Un AVC dans les 30 jours suivant la procédure ou suspect d'être lié à la procédure ; une complication de la procédure ; tout décès pour lequel une cause cardiaque ne pouvait être exclue.
- réinfarctus : ré-élévation de la troponine ou des CK-MB ou CPK ($>3 \times$ LSN) dans les 24 heures suivant l'ICP chez les patients dont le taux initial était normal ; mais aussi : taux de CK-MB ou CPK ($\geq 10 \times$ LSN) dans les 24 heures suivant le PAC, et qui était au moins 50% au-dessus des plus récents taux pré-PAC, chez les patients ayant eu un PAC,
- AVC ou revascularisation du vaisseau cible pour ischémie : toutes répétitions de l'ICP du vaisseau cible ou un PAC du vaisseau cible pour des raisons ischémiques.

b- des taux non inférieurs ou réduits de complications hémorragiques majeures non liées à un pontage aorto-coronaire (PAC) ;

c- des taux non inférieurs ou réduits du critère composite « MACE et hémorragies majeures non liées à un PAC » (net adverse clinical events [NACE]).

La durée de la période de suivi était de 30 jours et d'un an. Le dossier d'enregistrement AMM s'est basé sur les données à 30 jours (J30).

Le critère principal de jugement est un critère composite (NACE) associant MACE et hémorragie majeure (non liée à un PAC) à 30 jours : 3 332 patients donnaient une puissance de 80% pour démontrer la non-infériorité, en supposant des taux de 12% dans les deux groupes, une marge de non-infériorité $\delta=3,2\%$. Pour le critère MACE, la marge de non-infériorité pré-spécifiée (2,2%) a été calculée à partir de la marge de non-infériorité de 27% calculée pour le critère composite principal (correspondant à une différence relative de 44%, et considérant une borne supérieure de l'IC à 95% pour un placebo putatif de 51%). Ces marges étaient pré-spécifiées dans le protocole.

Les critères NACE et « hémorragies majeures » ont été analysés de façon hiérarchique pour la non-infériorité puis la supériorité sur la même population. L'ordre des analyses a été le suivant : 1) test de non-infériorité pour NACE, 2) test de non-infériorité pour les hémorragies majeures, 3) test de supériorité pour les hémorragies majeures, 4) test de supériorité pour NACE. L'analyse du critère principal d'évaluation NACE a été faite sur les populations FAS (population ITT modifiée), PP et ICP, en utilisant le pourcentage d'événements.

Traitements reçus par les patients :

- médicament évalué : même dose de bivalirudine que celle utilisée dans l'étude REPLACE-2 : bolus de 0,75 mg/kg IV suivi d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h dès que possible (débit ajusté selon l'état de la fonction rénale en Europe) et au moins jusqu'à la fin de l'ICP. La bivalirudine devait être administrée avant la réalisation de l'ICP, quels que soient les moments d'administration de précédents bolus d'HNF.

Note : Les patients pouvaient aussi recevoir un anti-GP IIb/IIIa au cours de l'ICP en cas de thrombus « géant » adjacent au stent ou dans le vaisseau coronaire ou en cas de non reperfusion durable.

- traitement de référence : HNF à la dose de 60 U/kg en bolus I.V. administrée dès que possible puis en fonction des résultats de l'ACT (cible \geq 200 secondes). L'anti-GPIIb/IIIa, l'abciximab ou l'eptifibatide, a été débuté aux urgences ou à défaut 3 minutes avant la première dilatation du ballonnet (bolus, puis perfusion IV selon la posologie utilisée localement) et interrompu 12 heures (abciximab) à 18 heures (eptifibatide) après la fin de l'ICP.

- Les patients ont reçu avant transfert en salle de cathétérisme cardiaque, deux autres antiagrégants plaquettaires : de l'aspirine (à croquer : 300 à 325 mg), du clopidogrel (300 ou 600 mg en dose de charge) ou de la ticlopidine à défaut.

Un bêtabloquant (propranolol, aténolol, métoprolol par voie IV), la trinitrine IV, un analgésique et de l'oxygène nasal à bas débit ont été également administrés selon les pratiques locales.

Après la sortie de salle de cathétérisme cardiaque, les patients ont reçu :

- aspirine : 300 à 325 mg/j pendant l'hospitalisation puis 75 à 81 mg/j

- clopidogrel : 75 mg/j au moins 6 mois

- un bêtabloquant, un IEC et une statine si besoin.

La randomisation a été stratifiée selon que les patients aient reçus ou non une HNF en prétraitement, selon la dose de charge de clopidogrel (300 ou 600 mg ou ticlopidine 500 mg), selon l'anti-GP IIb/IIIa administré (abciximab ou eptifibatide) et selon la localisation géographique du centre investigateur (Etats-Unis d'Amérique ou non).

Caractéristiques de la population évaluée

Entre le 25 mars 2005 et le 7 mai 2007, 3 602 patients ayant un IDM ST+ programmés pour une ICP ont été randomisés dans le groupe bivalirudine (1 800 patients) ou le groupe Héparine non fractionnée + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (1 802 patients).

Une ICP primaire a été faite chez 92,9 % des patients. Le suivi à J30 a été fait chez 99,3% des patients.

Les patients ayant reçu 600 mg de clopidogrel en dose de charge ont été deux fois plus nombreux (environ 64 %) que ceux ayant reçu une dose de charge de 300 mg.

A noter que près de 66 % des patients ont été prétraités par héparine non fractionnée (cf. analyse stratifiée sur ce point) et qu'une ICP par voie fémorale a été faite chez la majorité des patients.

La population incluse comprend près de 16% d'insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 60 mL/min).

Les traitements concomitants ont été équilibrés entre les groupes.

Résultats d'efficacité

Pour le critère principal de jugement, les hypothèses de non-infériorité sont vérifiées dans la population PP et les tests de supériorité sont significatifs dans toutes les populations, suivant le plan d'analyse hiérarchique. Cependant, le résultat paraît influencé par le fait que les patients aient ou non reçu un traitement par HNF au cours de la procédure selon une analyse en sous-groupe (prévue par le protocole).

Les résultats à 30 jours pour la population en intention de traiter (ITT) sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau des résultats de l'étude HORIZONS à 30 jours (population en intention de traiter)

Critère d'évaluation	Bivalirudine (%)	Héparine non fractionnée + inhibiteur de la GP IIb/IIIa (%)	Bénéfice absolu [IC à 95 %] Risque relatif [IC à 95 %]	Valeur de p (test de supériorité)
	1 800 patients	1 802 patients		
<u>Critère principal de jugement à 30 jours</u>				
NACE	168 (9,3)	228 (12,7)	- 3,3 [- 5,4 ; - 1,2] 0,74 [0,61 ; 0,89]	0,0015
<u>Critère composite à 30 jours</u>				
MACE	98 (5,4)	100 (5,5)	- 0,1 [- 1,6 ; + 1,4] La non-infériorité était définie pour une borne supérieure de l'IC95% < 2,2%. 0,98 [0,75 ; 1,29]	NS
<u>Composants du critère composite MACE</u>				
Décès toutes causes	37 (2,1)	56 (3,1)	- 1,1 [- 2,1 ; 0,0] 0,66 [0,44 ; 1,0]	0,0465
- Décès cardiaques	32 (1,8)	52 (2,9)	-1,1 [- 2,1 ; - 0,1] 0,62 [0,40 ; 0,95]	0,0276
- Décès non cardiaques	5 (0,3)	4 (0,2)	0,1 [- 0,3 ; + 0,4] 1,25 [0,34 ; 4,65]	NS
Réinfarctus	34 (1,9)	32 (1,8)	0,1 [- 0,8 ; + 1,0] 1,06 [0,66 ; 1,72]	NS
Revascularisation du vaisseau cible ischémique	45 (2,5)	35 (1,9)	0,6 [- 0,5 ; + 1,6] 1,29 [0,83 ; 1,99]	NS
Accident Vasculaire Cérébral	14 (0,8)	12 (0,7)	0,1 [- 0,5 ; + 0,7] 1,17 [0,54 ; 2,52]	NS
<u>Résultats de tolérance</u>				
Hémorragies majeures non liées à un pontage (PAC)	92 (5,1)	159 (8,8)	- 3,7 [- 5,4 ; - 2,0] 0,58 [0,45 ; 0,74]	<0,0001
Hémorragies majeures non liées à un pontage (PAC) en excluant les hématomes > 5 cm	87 (4,8)	149 (8,3)	- 3,4 [- 5,1 ; - 1,8] 0,58 [0,45 ; 0,76]	0,0001

Si on tient compte de l'administration d'une HNF pendant la procédure (2 253 patients dont 1 182 dans le groupe bivalirudine, 65%), la supériorité est établie seulement dans le groupe des patients ayant reçu de l'HNF au cours de la procédure ; le degré de signification du test d'interaction est de 0,0628.

NACE à J30

Groupe	Bivalirudine (%)	HNF + anti-GP IIb/IIIa (%)	Risque relatif	Valeur de p test d'interaction
HNF, oui (n = 2 253)	8,6	13,2	0,65 [0,52, 0,82]	NS
HNF, non (n = 1 042)	10,7	11,0	0,97 [0,68, 1,39]	

Pour le critère hémorragies, aucune interaction n'est observée.

3.2 Effets indésirables

Données de l'étude HORIZONS : selon le RCP, les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe Héparine + inhibiteur de la GP IIb/IIIa que dans le groupe bivalirudine. Un total de 55,1 % des patients recevant la bivalirudine a eu au moins un événement indésirable et 8,7 % ont eu un effet indésirable lié au produit. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des hématomes de taille inférieure à 5 cm au site de ponction. Le taux de thromboses de stent, l'incidence des hémorragies mineures au site de ponction artérielle et des hémorragies selon les critères TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) et GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) ont été des critères secondaires (J30).

Risque hémorragique

- Les saignements majeurs et mineurs ont été fréquents ($\geq 1/100$ et $<1/10$). L'incidence des saignements majeurs est présentée dans le tableau des résultats ci-dessus. Les saignements majeurs les plus fréquents se sont produits au site de ponction.

L'incidence des saignements majeurs et mineurs a été plus faible chez les patients traités par bivalirudine que chez ceux traités par l'association héparine non fractionnée + inhibiteur de la GP IIb/IIIa.

- Il n'existe pas d'antidote connu pour la bivalirudine ; son effet disparaît rapidement (demi-vie de 35 à 40 minutes).

Thrombocytopénie : des cas de thrombocytopénie ont été rapportés chez 26 patients (1,6 %) traités par la bivalirudine et chez 67 patients (3,9 %) traités par l'héparine plus un inhibiteur de la GP IIb/IIIa. Dans le groupe bivalirudine, tous ces patients ont reçu un traitement concomitant d'aspirine, tous à l'exception d'un seul ont reçu du clopidogrel et 15 patients ont reçu un inhibiteur de la GP IIb/IIIa.

Thromboses de stent précoces (ou thromboses de stent aiguës)

- Chez les patients atteints d'un SCA ST+ et bénéficiant d'une ICP primaire, des thromboses de stent coronaires précoces ont été observées sous bivalirudine.

Au cours des 24 premières heures, leur incidence a été de 1,5% chez les patients recevant la bivalirudine et de 0,3% chez ceux recevant l'HNF + inhibiteur de la GP IIb/IIIa ($p= 0,0002$). Entre 24 heures et 30 jours (thromboses de stent subaiguës), les incidences ont été de 1,2% sous bivalirudine et de 1,9% sous HNF + inhibiteur de la GP IIb/IIIa ($p = 0,1553$). A 30 jours ($p = 0,3257$) et à 1 an ($p = 0,7754$), il n'y a pas eu de différence entre les deux bras de l'étude ; trois patients ayant reçu la bivalirudine et l'association HNF + inhibiteur de la GP IIb/IIIa sont morts après une thrombose de stent.

Une surveillance d'au moins 24 heures dans un service clinique pouvant traiter les complications ischémiques est préconisée.

- ANGIOX ne doit pas être utilisée pendant les procédures de brachythérapie gamma en raison du risque de thrombus.

Réaction d'hypersensibilité : les réactions de type allergique à la bivalirudine ont été peu fréquemment rapportées dans les études cliniques, avec $\leq 1/10\ 000$ pour les réactions anaphylactiques.

Limites de l'étude

- Pour évaluer l'efficacité clinique, le calcul du nombre de sujets a porté sur un critère composite qui comprend les décès toutes causes, les IDM, les AVC et les revascularisations (critère subjectif). La pertinence clinique de ces événements cliniques est différente et l'étude a été ouverte.

- Les décès de cause cardiaque ont été moins nombreux dans le groupe bivalirudine. Sachant qu'ils pouvaient être consécutifs à un AVC ou un IDM et que ces événements sont survenus dans la même proportion entre les deux groupes, la question de la cause des décès cardiaque se pose. La réduction de la mortalité toutes causes et de la mortalité d'origine cardiaque, qui sont des critères secondaires, ne sont pas établis.

- La réduction du risque d'hémorragie majeure et mineure en faveur de la bivalirudine est établie dans l'étude HORIZONS. On notera cependant plusieurs éléments qui soulèvent la question de la transposabilité des résultats de l'étude HORIZONS à la pratique française, principalement car l'intérêt d'associer à l'aspirine, au clopidogrel et à l'HNF et un anti GP IIb/IIIa n'est pas consensuel⁴.

- Un accès artériel radial n'a été utilisé que chez 5,9% (214/3 597) des patients de l'étude (et chez 9,7% (200/2 055) des patients inclus dans l'UE). Selon le laboratoire, ce taux qui reflète la pratique courante dans les centres européens ayant participé à l'étude, est bien plus faible que le taux estimé de 50% d'accès radial en France [Monsegu, 2007]. » L'abord par voie radiale est préconisée par il permet de réduire le risque hémorragique.

- Près de 65% des patients du groupe bivalirudine ont également reçu une HNF au cours de la prise en charge. Le bénéfice clinique (critère de jugement NACE) avec la bivalirudine n'est établi que chez les patients ayant reçu une HNF en plus de la bivalirudine. Un prétraitement par HNF est réalisé chez 2/3 des patients français.

3.3 Conclusion

Dans l'étude HORIZONS, la bivalirudine a été comparée « en ouvert » à l'association HNF+anti-GP IIb/IIIa (abciximab ou eptifibatide) :

La bivalirudine par rapport à l'association HNF+anti-GP IIb/IIIa (abciximab ou eptifibatide) a été associée à une réduction du taux des événements du critère composite NACE à J30 (critère principal d'évaluation) dans toutes les populations analysées (9,3% contre 12,7% en population ITT; $p=0,0015$).

L'analyse des composantes de ce critère composite se décompose en une analyse d'efficacité (avec un critère composite MACE) et une analyse de tolérance (hémorragies) :

- en termes d'efficacité, la bivalirudine par rapport au traitement HNF+anti-GP IIb/IIIa est associée à une non-infériorité sur le critère composite MACE (5,4% versus 5,5% en ITT) mais sans démonstration de supériorité ($p = 0,8901$) : la réduction de la mortalité toutes causes (2,1% versus 3,1%) et de la mortalité d'origine cardiaque (1,8% contre 2,9%) n'a donc qu'une valeur descriptive.

- en termes de tolérance (J30) : la bivalirudine par rapport au traitement HNF+anti-GP IIb/IIIa est associée à une réduction statistiquement significative du taux d'hémorragies

⁴ L'HNF est considérée comme l'anticoagulant de référence chez les patients ayant un IDM ST+ reperfusés par ICP primaire [HAS, 2006] ; dans le registre prospectif français FAST-MI conduit en 2005, 70% de ces patients ont reçu un anti GP IIb/IIIa [Danchin, 2008].

majeures non liées à un PAC (5,1% versus 8,8% ; $p < 0,0001$), restant significatif lorsque seules les hémorragies en dehors du site d'accès (majoritairement fémoral) sont considérées (2,6% versus 4,6% ; $p = 0,0011$). La bivalirudine a été associée à une augmentation du taux global de thromboses aiguës de stent (1,4% versus 0,2%) au cours des 24 premières heures avec une incidence de 1,5% chez les patients recevant la bivalirudine et de 0,3% chez ceux recevant l'HNF + inhibiteur de la GP IIb/IIIa ($p = 0,0002$). Entre 24 heures et 30 jours (thromboses de stent subaiguës), les incidences ont été de 1,2% sous bivalirudine et de 1,9% sous HNF + inhibiteur de la GP IIb/IIIa ($p = 0,1553$). A 30 jours ($p = 0,3257$) et à 1 an ($p = 0,7754$), il n'y a pas eu de différence entre les deux bras de l'étude

Au total, l'étude HORIZONS est un essai de non-infériorité prévoyant un test de supériorité sur un critère principal composite associant efficacité (un critère composite) et risque (hémorragies majeures). La supériorité sur le critère composite NACE est établie avec une meilleure tolérance même lorsque seules les hémorragies en dehors du site d'accès sont considérées. En revanche, la bivalirudine a été non inférieure à l'association HNF + anti GP IIb/IIIa sur le critère d'efficacité composite (MACE) mais pas n'a pas été plus efficace. Ainsi, le «bénéfice» (avec une imprécision importante) en termes de réduction de mortalité n'a qu'une valeur descriptive (essai en ouvert par ailleurs).

La transposabilité de ces résultats est délicate dans la mesure où 65% des sujets randomisés dans le groupe bivalirudine ont aussi reçu en prétraitement une HNF. De plus l'association d'un anti GP IIb/IIIa avec HNF + aspirine + clopidogrel n'est pas consensuelle. La thromboaspiration réalisée chez certains patients est aussi à prendre en compte.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu dans l'extension d'indication

Tous les syndromes coronaires aigus nécessitent d'être pris en charge en urgence par une équipe spécialisée. Un électrocardiogramme (ECG) permet d'identifier l'infarctus du myocarde nécessitant au plus vite une reperfusion pour lever l'obstruction de l'artère coronaire. Ces infarctus dits SCA ST+ sont associés à l'occlusion totale d'une artère coronaire. Aussi, les patients doivent-ils bénéficier d'une reperfusion coronaire en extrême urgence en vue de réduire le risque de survenue du décès ou une récurrence d'IDM notamment. La reperfusion coronaire est obtenue par angioplastie (cardiologie interventionnelle ou intervention coronaire percutanée - PCI) ou par fibrinolyse (thrombolyse IV). Ces situations cliniques graves engagent le pronostic vital.

ANGIOX est désormais indiqué à la phase aiguë de l'IDM SCA ST+ comme anticoagulant en cas de reperfusion d'emblée par angioplastie (ICP primaire). Il s'agit d'un médicament de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui des infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST (IDM ST+) nécessitant une intervention urgente ou précoce (ICP*) est considéré comme faible en raison du nombre plus restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prévention secondaire de ces situations cliniques constitue encore un besoin de santé publique.

Au vu des données issues de l'étude HORIZONS versus Héparine non fractionnée (HNF) +GPI [supériorité d'ANGIOX sur un critère composite d'efficacité-risque hémorragiques (NACE) et sur les hémorragies majeures, non infériorité seulement en termes d'efficacité ischémique (MACE)],

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour la spécialité ANGIOX par rapport aux thérapeutiques existantes.

De plus, la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique réelle en France n'est pas assurée car il s'agit d'une étude internationale (données globales) qui ne reflète pas nécessairement les pratiques françaises : l'organisation des soins en urgence, une utilisation plus importante de la voie d'abord radiale à moindre risque hémorragique, une utilisation plus rare d'un traitement par un GPI, le pourcentage de patients prétraités par HNF (élevé lors de l'essai 65%).

En dehors du cas où les patients ont un antécédent de thrombopénie à l'héparine (moins de 1% des patients avec angioplastie), la spécialité ANGIOX ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ANGIOX dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la bivalirudine est important en alternative à un traitement associant à l'HNF un anti Gp IIb/IIIa et en association à l'aspirine et au clopidogrel. Il existe un traitement anticoagulant alternatif : HNF (+/- anti Gp IIb/IIIa).

Le service médical rendu par ANGIOX dans cette extension d'indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication (SCA ST+ avec reperfusion par angioplastie primaire)

ANGIOX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la prise en charge thérapeutique habituelle lorsqu'il est indiqué comme traitement anticoagulant chez les patients atteints d'un IDM ST+ et reperfusés par angioplastie primaire, compte tenu de l'hétérogénéité des pratiques et des habitudes de prescription préhospitalière en France. Néanmoins, la bivalirudine (ANGIOX) est considérée comme un moyen thérapeutique supplémentaire utile.

4.3. Place d'ANGIOX dans la stratégie thérapeutique des infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

Selon une conférence de consensus française récente⁵, la désobstruction coronaire précoce à la phase aiguë de l'IDM SCA ST+ 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. L'angioplastie primaire doit être envisagée lorsqu'elle peut être faite dans les 90 minutes à 120 minutes suivant le premier contact médical, et par une équipe expérimentée. Elle est recommandée notamment en cas de signes de mauvaise tolérance hémodynamique, de contre-indications à la fibrinolyse, de présentation au-delà de la 3^{ème} heure suivant le début des symptômes ou de doute diagnostique.

La reperfusion mécanique est associée à l'utilisation de traitements adjuvants antithrombotiques, anticoagulant(s) et antiagrégant(s) plaquettaire(s).

Lorsqu'un traitement antithrombotique doit être mis en route, il a comme objectif essentiel de prévenir l'extension d'un thrombus intracoronaire déjà formé ou de prévenir une réaction thrombotique excessive favorisée par la thrombolyse préhospitalière ou l'angioplastie primaire » et de prévenir ainsi la ré-occlusion artérielle.

- L'utilisation d'héparine est considérée comme bénéfique lors de la prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST :

- en cas d'angioplastie, il n'y a pas d'argument en faveur des HBPM par rapport à l'HNF qui reste, dans ce cas, le traitement de référence.
- en cas de fibrinolyse, l'énoxaparine est supérieure à l'héparine non fractionnée (HNF) chez les patients de moins de 75 ans, à fonction rénale normale (grade B). L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) recommandée est l'énoxaparine, en bolus initial IV de 30 mg, suivi d'injections sous-cutanées de 1 mg/kg toutes les 12 heures.
- Chez le sujet de plus de 75 ans et le sujet ayant une insuffisance rénale, l'HNF est l'héparine recommandée (grade B). La posologie d'HNF est de 60 UI/kg pour le bolus initial par voie IV directe (sans dépasser 4 000 UI) avec une posologie d'entretien de 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h).

- L'utilisation du clopidogrel (PLAVIX) est recommandée à la phase précoce des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST, soit en association à l'aspirine, soit seul si l'aspirine est contre-indiquée.

Un anti GP IIb/IIIa n'est recommandé qu'en cas de reperfusion coronaire par ICP primaire. Il est préférable d'utiliser l'abciximab.

Place d'ANGIOX en cas de reperfusion coronaire par angioplastie

Chez les patients sans altération de la fonction rénale et éligible à l'utilisation de l'association HNF + anti GP IIb/IIIa, la bivalirudine représente une alternative utile notamment chez les patients à risque hémorragique élevée.

Choix de la technique de désobstruction coronaire

Sachant que :

- dans les 3 premières heures après le début des symptômes, il est montré (grade B) que l'angioplastie primaire et la fibrinolyse font jeu égal en termes de réduction de mortalité à 30 jours, à condition que cette stratégie puisse être mise en œuvre avec un délai « premier contact médical - expansion du ballonnet » inférieur à 90 minutes. L'angioplastie primaire expose à un moindre taux d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques que la fibrinolyse.

⁵ Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la haute Autorité de santé ; 06 février 2007

- au-delà de la 3^{ème} heure, le bénéfice de la fibrinolyse s'estompe au profit de l'angioplastie primaire.

C'est donc l'angioplastie primaire qu'il faut privilégier, en gardant à l'esprit que la rapidité de mise en œuvre d'une technique de reperfusion continue à influencer le pronostic. L'angioplastie primaire doit donc être effectuée dans le délai maximal de 90 minutes ; si l'angioplastie ne peut pas être réalisée dans les 90 minutes, la fibrinolyse est à réaliser en l'absence de contre-indication.

- Au-delà de la 12^{ème} heure, il est admis que la reperfusion urgente ne diminue ni la mortalité, ni la morbidité des SCA ST+. Cependant certaines situations peuvent amener à considérer une reperfusion tardive : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique. L'angioplastie est à privilégier.

Donc, l'ICP primaire est l'option de choix si elle peut être réalisée dans les 90 minutes suivant le 1^{er} contact médical, et par une équipe expérimentée.

Note. La société européenne de cardiologie (ESC) a actualisée ses recommandations pour la prise en charge des patients ayant un SCA ST+⁶ traités par ICP primaire. Les résultats de l'étude HORIZONS ont été pris en compte. Elle préconise comme traitement antithrombine l'emploi de l'héparine (grade IC), de la bivalirudine (grade IIaB) ou du fondaparinux (grade IIIb). Sont aussi recommandés: l'aspirine (grade IB), le clopidogrel (grade IC avec une dose de charge d'au moins 300 mg et au mieux de 600 mg), un anti GPIIb/IIIa en préférant l'abciximab (grade IIaA) au tirofiban (grade IIbC) et à l'eptifibatide (grade IIbC).

4.4. Population cible dans l'extension d'indication (IDM ST+)

La population cible d'ANGIOX est définie par les patients ayant un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et pris en charge par intervention coronaire percutanée (ICP primaire).

Estimation de la population cible d'ANGIOX (Chef de projet : Marion PINET)

Le registre FAST-MI (Registre Français des syndromes coronaires aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST) permet d'estimer l'incidence des IDM ST+ en France⁷. Ce registre a inclus 1 617 patients hospitalisés avec un diagnostic d'IDM ST+ durant le mois d'octobre 2005 dans 233 unités de soins intensifs en cardiologie (USIC) correspondant à 60 % du total des USIC françaises. Selon ces données, le nombre total de patients admis annuellement en USIC avec un diagnostic d'IDM ST+ serait d'environ 32 000 (1 617 x 12 x 100/60).

Selon les données du PMSI-MCO, en 2008, il y a eu 69 959 séjours d'hospitalisation en France avec un diagnostic principal d'infarctus aigu du myocarde⁸.

Ainsi, le nombre patients hospitalisés en France pour un IDM ST+ est estimé entre 32 000 et 70 000 par an. Selon les données du registre FAST-MI, 34,8 %¹ des patients ayant un IDM ST+ ont été pris en charge par ICP primaire et parmi eux 70 %⁹ ont reçu un anti-GPIIb/IIIa en association au traitement anticoagulant.

La population cible d'ANGIOX chez « les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire » est estimée entre **7 800 et 17 000 patients par an**.

4.5. Conclusion

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics d'ANGIOX « en tant qu'anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), notamment chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une ICP primaire. »

⁶ Van de Werf F et al. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. European Heart Journal 2008;29:2909-2945.

⁷ Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. Arch Mal Coeur Vaiss. 2007;100:524-534.

⁸ nombre de séjours en soin de courte durée MCO comportant un code CIM-10 d'infarctus aigu transmural en diagnostic principal (codes CIM-10 I21.x) (source : www.atih.sante.fr)

⁹ Danchin N, Coste P, Ferrières J, et al for FAST-MI Investigators. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). Circulation 2008;118:268-76.