

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ANGIOX (bivalirudine), antithrombotique

**Pas d'avantage clinique démontré
par rapport à la prise en charge thérapeutique habituelle
des infarctus du myocarde ST+ reperfusés par angioplastie primaire**

L'essentiel

- ▶ ANGIOX est désormais indiqué chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire.
- ▶ Il n'apporte pas de progrès thérapeutique supplémentaire par rapport à la prise en charge thérapeutique habituelle de ces patients.

Indication préexistante

- ANGIOX était déjà 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 de reperméabilisation urgente ou précoce. ANGIOX doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- A la phase aiguë de l'IDM ST+, la désobstruction coronaire précoce contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre l'angioplastie ou la fibrinolyse s'effectue essentiellement en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie.
- L'angioplastie primaire doit être envisagée lorsqu'elle peut être faite par une équipe expérimentée dans les 90 à 120 minutes suivant le premier contact médical.
- L'objectif du traitement antithrombotique associé est de prévenir l'extension d'un thrombus intrac coronaire déjà formé ou de prévenir une réaction thrombotique excessive favorisée par la thrombolyse préhospitalière ou l'angioplastie primaire, évitant ainsi la ré-occlusion artérielle.
 - En cas d'angioplastie, l'héparine est utilisée et l'héparine non fractionnée (HNF) reste le traitement de référence. Chez le sujet de plus de 75 ans et le sujet ayant une insuffisance rénale, l'HNF est l'héparine recommandée.
 - L'utilisation du clopidogrel est recommandée à la phase précoce, soit associé 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 de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Chez les patients sans altération de la fonction rénale et éligibles à l'utilisation de l'association HNF + anti-GP IIb/IIIa, la bivalirudine représente une alternative utile à la prise en charge habituelle des sujets ayant un IDM ST+ et subissant une ICP, notamment chez ceux à risque hémorragique élevé.

Données cliniques

- Un essai de non-infériorité en ouvert a comparé la bivalirudine à l'association HNF+anti-GP IIb/IIIa (abciximab ou eptifibatide). Cet essai prévoyait secondairement un test de supériorité sur un critère associant efficacité (basée sur un critère composite : décès toutes causes, réinfarctus, AVC, revascularisations du vaisseau cible pour ischémie) et tolérance (hémorragies majeures)

- Par rapport à l'association HNF+anti-GP IIb/IIIa, la bivalirudine a été associée à :
 - une réduction du taux des événements du critère composite à J30 : 9,3 % *versus* 12,7 % en population ITT ; $p = 0,0015$).
 - en termes d'efficacité : une non infériorité sur le critère composite (5,4 % *versus* 5,5 % en ITT) mais sans démonstration de supériorité. La réduction de la mortalité toutes causes (2,1 % *versus* 3,1 %) et de la mortalité d'origine cardiaque (1,8 % *versus* 2,9 %), qui étaient des critères secondaires, n'a pas été établie.
 - en termes de tolérance : une réduction à J30 des hémorragies majeures non liées à un pontage aorto-coronaire (5,1 % *versus* 8,8 % ; $p < 0,0001$) et de celles ne touchant pas le site d'accès (majoritairement fémoral) (2,6 % *versus* 4,6 % ; $p = 0,0011$). En revanche, la bivalirudine a été associée à une augmentation des thromboses aiguës de stent au cours des 24 premières heures (1,4 % *versus* 0,2 % , $p = 0,0002$), tandis que le nombre de thromboses de stent subaiguës observées entre 24 heures et 30 jours, à J30 et à 1 an, n'a pas été différent entre les deux groupes.
- La question de la transposabilité de ces résultats aux conditions réelles d'utilisation se pose.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ANGIOX est important dans cette extension d'indication.
- ANGIOX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 solidarité nationale.

** 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 ».

