



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

chlorhydrate de tirofiban monohydraté
AGRASTAT 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion
AGRASTAT 250 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas de syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST subissant une ICP, les patients doivent recevoir, le plus rapidement possible de l'aspirine et un inhibiteur du récepteur P2Y₁₂, prasugrel ou ticagrelor ou clopidogrel, par voie orale. Le cangrelor en injectable peut être considéré chez des patients naïfs d'inhibiteurs P2Y₁₂ et chez qui la forme orale n'est pas possible. Un traitement anticoagulant (une héparine non fractionnée) doit être associé au traitement antiplaquettaire.

Place du médicament

AGRASTAT (tirofiban) n'a pas de place dans la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
ISP	AGRASTAT (tirofiban) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - du manque de robustesse des données issues d'une étude comparative versus placebo ou l'absence de tirofiban et dont l'objectif était de démontrer l'efficacité d'AGRASTAT (tirofiban) en routine et en préhospitalier en termes de réduction de la morbi-mortalité ; - de la non-infériorité démontrée du tirofiban par rapport à l'abciximab mais uniquement sur un critère intermédiaire et sans possibilité de lever les doutes sur la méthodologie de cette étude en l'absence de rapport clinique ; - de l'absence de donnée permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement ; la Commission considère qu'AGRASTAT (tirofiban) n'a pas de place pour réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée. La Commission souligne l'intérêt potentiel d'AGRASTAT (tirofiban) dans les situations de sauvetage qui n'est, à ce jour, pas démontré avec un niveau de preuve suffisant et qui n'est pas précisément couvert par l'AMM.
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'une extension d'indication des spécialités AGRASTAT (tirofiban) 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion et 250 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans la « **réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée** ».

AGRASTAT (tirofiban) est un antiplaquettaire, antagoniste non peptidique de la glycoprotéine IIb-IIIa (GP IIb/IIIa), qui est un récepteur de surface essentiel dans l'agrégation plaquettaire. Le tirofiban empêche la liaison du fibrinogène au récepteur GP IIb/IIIa, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

Ces spécialités sont autorisées en France depuis 1999 dans la « prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q, dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques ; les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par AGRASTAT (tirofiban) sont ceux qui ont un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3-4 jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de subir une angioplastie coronaire précoce. »

Dans son avis d'inscription du 03/11/1999, la commission de la Transparence avait considéré pour cette indication que :

- le service médical rendu d'AGRASTAT (tirofiban) était important.
- les spécialités AGRASTAT (tirofiban) n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au REOPRO (abciximab), chez les patients souffrant notamment d'un angor instable et chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée,
- les spécialités AGRASTAT (tirofiban) apportaient une amélioration du service médical rendu modeste (ASMR III), par rapport à la prise en charge médicale habituelle (aspirine + héparine de bas poids moléculaire), pour les autres patients.

Il est à noter que depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence, des modifications de l'AMM ont été autorisées concernant le libellé de l'indication initiale, reformulé selon les nouvelles définitions :

- o « angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q » a été remplacé par « syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA NST) » ;
- o « angioplastie coronaire précoce » a été remplacé par « intervention coronaire percutanée précoce ».

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« AGRASTAT est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez l'adulte souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA NST), dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu depuis moins de 12 heures et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

Les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par AGRASTAT sont ceux présentant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 - 4 jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de bénéficier d'une intervention coronaire percutanée précoce.

AGRASTAT est également indiqué pour réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

L'utilisation d'AGRASTAT est préconisée en association avec l'aspirine (AAS) et l'héparine non fractionnée. »

03 POSOLOGIE

« Chez les patients SCA NST pour lesquels une intervention coronaire percutanée est planifiée dans les quatre premières heures suivant le diagnostic **ou chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+)** devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée primaire, **AGRASTAT devra être administré sous la forme d'un bolus initial de 25 microgrammes/kg injecté sur une période de 3 minutes, suivi d'une perfusion continue à une vitesse de 0,15 microgramme /kg/min pendant 12 à 24 heures et jusqu'à 48 heures.** AGRASAT doit être administré avec de l'héparine non fractionnée (voir la posologie ci-dessus) et un traitement antiagrégant plaquettaire oral, dont l'aspirine (AAS) (voir rubrique 5.1) en l'absence de contre-indication.

[...]

Début et durée du traitement par AGRASAT

Chez les patients bénéficiant d'une stratégie de prise en charge invasive précoce pour un SCA NST et chez lesquels il n'est pas prévu de réaliser une coronarographie dans les 4 heures et jusqu'à 48 heures après le diagnostic, la dose de charge de 0,4 microgramme/kg/min d'AGRASTAT doit être initiée dès que le diagnostic est établi.

La durée recommandée de la perfusion d'entretien est d'au moins 48 heures. La perfusion d'AGRASTAT et d'héparine non fractionnée peut être poursuivie au cours d'une coronarographie, et doit être maintenue pendant au moins 12 heures, sans dépasser 24 heures après une intervention coronaire percutanée. La perfusion doit être arrêtée lorsque le patient est cliniquement stable et qu'aucune intervention coronarienne n'est prévue par le médecin traitant. La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 108 heures.

Si un patient, diagnostiqué avec un SCA NST et pris en charge avec une stratégie invasive, bénéficie d'une coronarographie dans les 4 heures qui suivent le diagnostic, AGRASAT doit être administré en bolus de 25 microgrammes/kg au début de l'intervention coronaire percutanée suivi d'une perfusion continue pendant 12 à 24 heures et jusqu'à 48 heures au maximum.

Chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée, le bolus initial de 25 microgrammes/kg doit être débuté dès que possible après le diagnostic.

Traitements concomitants (héparine non fractionnée, antiagrégant plaquettaire par voie orale, y compris l'aspirine)

Le traitement par héparine non fractionnée doit être débuté avec un bolus intraveineux de 50-60 UI/kg, relayé par une perfusion d'entretien à un débit de 1 000 U par heure. La posologie d'héparine est ajustée afin de maintenir le TCA à deux fois environ la valeur du témoin.

En l'absence de contre-indication, tous les patients doivent recevoir un antiagrégant plaquettaire par voie orale, dont l'aspirine, avant le début du traitement par AGRASAT (voir rubrique 5.1 du RCP). Ce traitement doit être poursuivi au moins pendant la durée de la perfusion d'AGRASTAT.

La plupart des études évaluant le traitement par AGRASAT en complément de l'intervention coronaire percutanée ont utilisé l'aspirine en association avec du clopidogrel comme traitement antiplaquettaire oral. L'efficacité de l'association d'AGRASTAT avec le prasugrel ou le ticagrelor n'a pas été établie dans des études contrôlées randomisées. Si une intervention coronaire percutanée est nécessaire, l'héparine doit être arrêtée après cette intervention et le désilet doit être retiré après restauration d'une hémostase adéquate, c'est-à-dire lorsque l'ACT (Activated Clotting Time) est inférieur à 180 secondes (habituellement 2 à 6 heures après l'arrêt de l'héparine). »

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est l'obstruction d'une ou de plusieurs artères coronaires. On distingue sur la base de l'électrocardiogramme trois formes de SCA en fonction de la présence d'une élévation du segment ST qui représentent trois degrés d'urgence et de prise en charge :

- L'angor instable ;
- L'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST⁸ (IDM ST-) ;
- L'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST⁹ (IDM ST+).

L'angor instable et l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST sont classés dans les SCA sans sus-décalage du segment ST (SCA NST). Les dommages causés au muscle cardiaque sont limités. Dans la majorité des cas, l'occlusion du vaisseau est partielle, le sang continue à circuler et la nécrose n'est pas détectée par les techniques d'imagerie cardiaque. L'infarctus ST- se distingue par la mise en évidence d'une élévation de la troponinémie. Son diagnostic précoce permet d'éviter l'évolution vers le SCA avec sus-décalage du segment ST.

Le SCA avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) correspond à l'IDM ST+ et est la forme la plus grave du syndrome coronarien aigu. Il entraîne une nécrose ischémique d'une région myocardique avec une occlusion complète d'une artère coronaire et un risque de dommage irréversible sur le muscle cardiaque.

Le signe clinique d'un SCA ST+ est une douleur rétrosternale, survenant le plus souvent au repos. Elle est prolongée (> 30 min) et trinitro-résistante. Elle est souvent violente, accompagnée de signes neurovégétatifs ou d'accompagnement : sueurs, éructations, nausées, vomissements. La douleur peut être atypique : simple brûlure rétrosternale, douleur localisée à l'épigastre (IDM inférieur), aux bras, épaules, poignets, mâchoires, dos sans être associée à une douleur précordiale. Cependant, la douleur n'est influencée ni par la mobilisation des muscles de la région douloureuse, ni par la respiration profonde et elle n'est pas provoquée par une mauvaise position.

Différentes anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) se succèdent dans les premières heures. L'ECG met en évidence un sus-décalage du segment ST (onde de Pardee) de plus de 1 mm en dérivations frontales (DI – VI, DII – DIII – V_f) et 2 mm en dérivations précordiales (V₁ – V₆), au niveau d'au moins deux dérivations contiguës (même plan). Il peut être masqué par un bloc de branche gauche (BBG) lorsqu'il intéresse les dérivations V₁ – V₃. Un BBG récent a valeur de sus-décalage (intérêt d'un ECG ancien) lorsqu'il est associé à une symptomatologie typique. Le bloc de branche droite (BBD) n'interfère pas dans le diagnostic d'IDM. Le sous-décalage en miroir du segment ST est un signe indirect inconstant, observé dans les dérivations antérieures lorsque le sus-décalage est inférieur ou postérieur. Sa mise en évidence chez un patient présentant un angor spontané trinitro-résistant justifie la recherche de signes directs dans les dérivations standard et postérieures (V₇, V₈, V₉).

¹ Ibanez et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, Eur Heart J 2018;39: 19–177

² Neumann et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. Eur Heart J 2019; 40: 87–165

³ Valgimigli M, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2018;14;39(3):213-260. doi: 10.1093

⁴ Recommandations professionnelles. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus 23 novembre 2006 Paris. Avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la HAS

⁵ HAS. Les syndromes coronariens aigus (SCA). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/sca_synthese_biblio.pdf

⁶ Levine, G.N., et al ACCF/AHA/SCAI Practice Guideline. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. 2011;124:e574–e651.

⁷ Collège des Enseignants de Cardiologie et Maladies Vasculaires. Disponible en ligne : http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_132/site/html/5.html#5

⁸ Aussi appelé NSTEMI (non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction en anglais)

⁹ Aussi appelé STEMI (ST-segment Elevation Myocardial Infarction en anglais)

La mise en évidence d'une troponinémie dans les suites d'un SCA permet de poser le diagnostic d'IDM. Cependant, la biologie (dosage de troponine, et des CPK) n'a pas de place en phase aiguë. Son diagnostic précoce permet d'éviter des complications telles qu'une insuffisance cardiaque aiguë, un choc cardiogénique, une mort subite par fibrillation ventriculaire ou des complications thromboemboliques.

En 2017, 81 300 personnes ont été prises en charge pour traiter un syndrome coronaire aigu¹⁰. Entre 2012 et 2017, le taux de croissance annuel moyen des effectifs des personnes prises en charge pour SCA a été de 0,18%. L'évolution brute de la prévalence entre 2012 et 2017 est nulle.

En France, l'infarctus aigu du myocarde correspond à la 13^{ème} ALD (Affection Longue Durée) et est la plus fréquente, avec 218 360 personnes inscrites au 31 décembre 2017¹¹ et une prévalence de 353 pour 100 000.

Le taux de mortalité en phase aiguë est compris entre 1 et 10 % selon le type et l'âge des malades. Les données du registre FAST-MI 2015¹² montrent que la mortalité en cas de SCA ST+ a diminué depuis 2010, grâce notamment à un délai plus court de prise en charge et une augmentation des reperfusiones. Cependant, la mortalité toutes cause des personnes prises en charge pour syndrome coronaire aigu (SCA) toutes formes confondues, reste importante (environ 10% en 2017¹⁰).

Grâce aux progrès thérapeutiques, à la vitesse d'intervention du Samu (à condition de l'appeler rapidement) et à la disponibilité accrue d'unités de cardiologie interventionnelle opérationnelles 7j/7 et 24h/24, le taux de mortalité à 30 jours a cependant chuté de 10,2% en 1995 à 2,1% en 2015¹³.

► Stratégie thérapeutique

Le patient doit être transporté en urgence dans un centre spécialisé de cardiologie interventionnelle afin que l'artère bouchée soit désobstruée à l'aide de ballonnet et/ou de stent par un cardiologue spécialiste. L'organisation en urgence de la prise en charge et des transports vise à la réalisation d'un geste de reperfusion dans les premières heures. La précocité de la prise en charge conditionne le pronostic.

Le choix du traitement dépend du risque d'ischémie, d'hémorragie, des contre-indications, du délai écoulé depuis le début des symptômes et de celui qui serait nécessaire pour transférer le patient vers un hôpital équipé d'une salle de cathétérisme.

Le traitement se fait soit par fibrinolyse intraveineuse soit par angioplastie primaire, appelée aussi intervention coronarienne percutanée (ICP) :

- une reperfusion mécanique par ICP dite primaire (ICP-I) est privilégiée et réalisée, si un transfert direct en salle de cathétérisme est possible en moins de 2h depuis le début des douleurs ;
- une fibrinolyse intraveineuse est réalisée, si le délai de réalisation de l'ICP-I est supérieur à 2 h ;
- une ICP peut être proposée en deuxième intention après échec de la fibrinolyse intraveineuse si le délai est inférieur à 12h depuis le début des douleurs, ou comme solution de sauvetage en cas de non-réouverture de l'artère ou de thrombose extensive en cours d'angioplastie primaire (ICP de sauvetage).

L'intervention coronaire percutanée (ou angioplastie coronaire) est une technique de revascularisation¹⁴ qui consiste à désobstruer l'artère occluse à l'aide d'un guide sur lequel on fait coulisser une sonde munie d'un ballon gonflable à son extrémité. Une inflation du ballon va permettre de détruire le thrombus et d'écraser l'athérome dans la paroi artérielle et ainsi de réouvrir la lumière de l'artère. La procédure est habituellement complétée par la mise en place d'un stent serti sur un ballon. L'angioplastie est toujours précédée par une phase diagnostique (coronarographie) afin de

¹⁰ Assurance maladie. Fiche pathologie Mise à jour le 09/07/2019 Cnam/DSSES/DEPP. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Syndrome_coronaire_aigu_fiche_2017.pdf

¹¹ Personnes en ALD en 2017. Données disponibles du site ameli.fr <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>

¹² Le registre FAST-MI est une succession d'enquêtes sur l'infarctus pendant une période d'un mois, et répétées tous les 5 ans depuis 1995.

¹³ INSERM. Infarctus du myocarde. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infarctus-myocarde>

¹⁴ HAS. Rapport d'évaluation technologique. Endoprothèses (stents) coronaires. Mai 2018.

localiser la ou les sténose(s) à traiter. La reperfusion s'accompagne d'une sédation de la douleur et d'une régression du sus-décalage du segment ST.

D'après les recommandations européennes ESC, en cas de SCA ST+ pour lequel une ICP primaire est prévue, les patients doivent recevoir (cf. annexe) :

- Le plus rapidement possible dès la confirmation du diagnostic, de l'aspirine et un inhibiteur du récepteur P2Y12¹⁵ par voie orale (prasugrel, ticagrelor ou clopidogrel). Ce traitement sera maintenu pendant 12 mois sauf en cas de contre-indication.
Le cangrelor, antagonistes du récepteur P2Y12 administré par voie intraveineuse, peut être considéré chez des patients naïfs d'inhibiteurs P2Y12 par voie orale et chez qui la forme orale n'est pas possible.
- Un traitement anticoagulant associé au traitement antiplaquettaire (une héparine non fractionnée en 1^{ère} intention, de la bivalirudine ou de l'énoxaparine, en alternative).

A noter que lors d'une ICP primaire, les inhibiteurs du GP IIb/IIIa ne sont pas recommandés en routine en pré-traitement.

Selon ces mêmes recommandations, les **inhibiteurs du GP IIb/IIIa** (abciximab, eptifibatide ou tirofiban) peuvent être utilisés :

- **en cas d'ICP de sauvetage c'est-à-dire en cas de mise en évidence d'un thrombus volumineux, de l'échec de la reperfusion ou d'une reperfusion lente, ou de complication thrombotique ;**
- **en cas d'ICP primaire à haut risque, chez les patients qui n'ont pas pu être prétraités par des inhibiteurs de P2Y12.**

En France, il existe trois médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs du GP IIb/IIIa : REOPRO (abciximab), INTEGRALIN (eptifibatide) et AGRASTAT (tirofiban) :

- REOPRO (abciximab) est un anticorps monoclonal, indiqué dans la prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée. REOPRO (abciximab) est en arrêt de commercialisation depuis janvier 2019 sur décision du laboratoire en raison de rupture de stock.
- INTEGRALIN (eptifibatide) n'est pas indiqué chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+).

Ainsi, à ce jour, AGRASTAT (tirofiban) est le seul médicament appartenant à la classe des inhibiteurs du GP IIb/IIIa ayant une AMM dans la prévention des patients atteinte d'un SCA ST+ devant bénéficier d'une ICP et disponible en France.

► Couverture du besoin médical

Malgré la prise en charge des patients avec SCA ST+ candidats à une ICP primaire par l'association de l'aspirine à un inhibiteur du récepteur P2Y12, sous forme de comprimés, PLAVIX (clopidogrel), EFIENT (prasugrel) et BRILIQUE (ticagrelor) et sous forme injectable, KENGREXAL (cangrelor), un risque persiste, notamment :

- **en cas d'ICP de sauvetage c'est-à-dire en cas d'une reperfusion lente, ou de complication thrombotique ;**
- **en cas d'ICP primaire, chez les patients qui n'ont pas pu être prétraités par des inhibiteurs de P2Y12.**

Le besoin est donc partiellement couvert.

¹⁵ Il s'agit des thiéno-pyridines (ticlopidine qui n'est plus utilisé actuellement, clopidogrel, prasugrel), et les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines (ticagrelor) qui antagonisent la voie de l'adénosine diphosphate (ADP) en bloquant le récepteur à l'ADP.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Selon l'indication de l'AMM, afin de réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée, les comparateurs cliniquement pertinents d'AGRASTAT (tirofiban) sont les antiplaquettaires indiqués et/ou recommandés en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée, à même visée thérapeutique.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
EFIENT, comprimé (prasugrel) <i>Lilly France</i>	Non P2Y12	EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.	22/07/2009 (inscription) 15/04/2015 (renouvellement et réévaluation)	Important	ASMR V par rapport à l'association clopidogrel + aspirine	Oui
REOPRO (abciximab) <i>Janssen-Cilag</i> Arrêt de commercialisation depuis janvier 2019	Oui	REOPRO est indiqué chez les adultes, en complément de l'administration d'héparine et d'acide acétylsalicylique dans : Intervention coronarienne percutanée Prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée (angioplastie à ballonnet, artériectomie et pose d'un stent) (voir rubrique 5.1). Angor instable Réduction à court terme (1 mois) du risque d'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable réfractaire au traitement médical conventionnel, chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée.	05/07/1995 (inscription) 03/11/1999 (extension d'indication dans toutes les situations et non plus uniquement dans les situations de « sauvetage »)	Important chez les patients à haut risque devant subir une angioplastie	ASMR I dans les angioplasties avec pose d'un stent ASMR V chez les patients sans facteur de risque ni angor instable et devant subir une angioplastie par rapport aux thérapeutiques disponibles	Oui

KENGREXAL 50 mg, poudre pour solution à diluer pour injection/ Perfusion (cangrélor) <i>The Medecines Company France SAS</i>	Non P2Y12	Kengrexal, coadministré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP) , n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y12 avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.	16/03/2016 (inscription)	Faible uniquement chez les patients qui doivent bénéficier d'une angioplastie en urgence et pour qui l'administration orale d'un inhibiteur des récepteurs P2Y12 n'est pas faisable (patients qui ne peuvent avaler de comprimés ou dont l'absorption digestive est fortement altérée).	ASMR V par rapport à l'association clopidogrel per os et aspirine dans la prise en charge des patients devant bénéficier d'une angioplastie et ne pouvant pas recevoir un antagoniste du récepteur P2Y12 par voie orale.	Oui
--	--------------	---	-----------------------------	---	--	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités suivantes sont recommandées^{1,2} pour **réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire** et utilisées en hors AMM car le libellé de l'AMM est large et n'indique pas explicitement l'utilisation chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) et/ou devant bénéficier d'une intervention coronaire, cependant elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- **PLAVIX** 75 mg et 300 mg, comprimé (clopidogrel), *Sanofi-Aventis France*, et ses génériques, de la classe des P2Y12, indiqué **dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique** (SMR important et ASMR III en termes d'efficacité, versus la prise en charge de l'IDM ST+, avis d'inscription du 06/06/2007 et du RI du 20/01/2016).
- **BRILIQUE** 90 mg, comprimé (ticagrelor), *AstraZeneca*, de la classe des P2Y12, indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques **chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA)**, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), (SMR important et ASMR IV par rapport au clopidogrel dans la prise en charge des SCA en termes d'efficacité (avis d'inscription du 07/12/2011).
- **INTEGRILIN** (eptifibatide), *Laboratoire GSK*, de la classe des inhibiteurs du GPIIb/IIIa, **ayant l'AMM seulement dans l'infarctus du myocarde aigu sans sus-décalage du segment ST** (SMR important, ASMR V par rapport à REOPRO chez les patients souffrant notamment d'un angor instable et chez lesquels une intervention coronarienne percutanée et programmée et ASMR III par rapport à l'aspirine + héparine de bas poids moléculaire chez les autres patients, avis d'inscription du 03/11/1999)

Bien que la spécialité XARELTO 2,5 mg, comprimé pelliculé (rivaroxaban), *Laboratoire BAYER HEALTHCARE*, dispose d'une AMM large dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques, elle n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où elle a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis d'inscription du 9/10/2019).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de AGRASTAT (tirofiban), solution pour perfusion et solution à diluer pour perfusion sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que PLAVIX 75 mg et 300 mg, comprimé (clopidogrel), BRILIQUE 90 mg, comprimé (ticagrelor) et INTEGRILIN (eptifibatide, utilisé hors AMM).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui / Non / En cours	Population(s)
Etats-Unis	14/05/1999	AGRASTAT (tirofiban) est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire indiqué pour réduire le taux d'événements cardiovasculaires thrombotiques (critère combiné de décès, infarctus du myocarde ou ischémie réfractaire / intervention cardiaque à répétition) chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST (SCA NST).
Canada	01/08/1999	AGRASTAT (tirofiban) est indiqué pour le traitement des patients adultes souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA NST), y compris ceux qui pourraient ultérieurement subir une intervention coronaire percutanée précoce, dans le but de diminuer le taux d'ischémie rebelle, de nouveaux infarctus du myocarde et de décès.
Europe	Entre 30/06/1998 et 25/10/1999	AGRASTAT (tirofiban) est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez l'adulte souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA NST), dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu depuis moins de 12 heures et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques. Les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par Agrastat sont ceux présentant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 - 4 jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de bénéficier d'une intervention coronaire percutanée précoce. Agrastat est également indiqué pour la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée

► Prise en charge à l'étranger

Selon les informations transmises par le laboratoire, aux Etats-Unis et au Canada, AGRASTAT (tirofiban) est pris en charge dans l'indication de l'AMM. Il est également pris en charge en Europe dans l'AMM. A noter qu'en Belgique, la spécialité n'est remboursée que si elle est administrée en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée, dans les 12 heures qui suivent le dernier épisode de douleur thoracique, pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu (angor instable, ou infarctus myocardique sans onde Q). Le remboursement est autorisé pour autant que le patient concerné se trouve au moins dans une des situations de risque suivantes :

- ischémie myocardique récurrente, avec modifications caractéristiques du tracé électrocardiographique ;
- taux élevés de troponines ;

- instabilité hémodynamique ;
- arythmie sévère ;
- angor instable post-infarctus ;
- PTCA (Angioplastie Coronaire Transluminale Percutanée) précoce planifiée.

Au Royaume-Uni, en Allemagne, en Italie, en Espagne et aux Pays-Bas, AGRASTAT (tirofiban) n'est pas pris en charge.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	03/11/1999 (inscription aux collectivités)
Indication	AGRASTAT (tirofiban) est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q, dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques. Les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par AGRASTAT (tirofiban) sont ceux qui ont un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3-4 jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de subir une angioplastie coronaire précoce.
SMR (libellé)	Eviter la constitution d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q est essentiel. AGRASTAT entre dans le cadre d'un traitement préventif. Cette spécialité a démontré une efficacité marquée chez les patients dont le dernier épisode de douleur thoracique s'accompagnant de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques est survenu au cours des 12 heures précédentes. Des alternatives thérapeutiques existent. La place d'AGRASTAT dans la stratégie thérapeutique de la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q est notable. Le service médical rendu d'AGRASTAT est important.
Place dans la stratégie thérapeutique	Le bénéfice d'AGRASTAT est particulièrement net pour les patients à risques élevés, c'est-à-dire ceux susceptibles de subir une angioplastie coronaire précoce.
ASMR (libellé)	- Chez les patients souffrant notamment d'un angor instable et chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est programmée, les spécialités AGRASTAT n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au REOPRO ; - Pour les autres patients, les spécialités AGRASTAT apportent une amélioration du service médical rendu modeste, de niveau III, par rapport à la prise en charge médicale habituelle (aspirine + héparine de bas poids moléculaire).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication d'AGRASTAT (tirofiban) repose sur 2 études cliniques de phase III, randomisées, chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IDM ST+) :

- Une étude multicentrique, prospective, randomisée, l'étude ON-TIME 2 (*Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Elevation 2*), d'une durée de 3 ans, réalisée chez 1 398 patients, dont l'objectif était d'évaluer versus l'absence de tirofiban (phase pilote en ouvert de deux ans) puis versus placebo (phase en double aveugle d'un an) l'efficacité de l'administration du tirofiban (bolus forte dose) dans l'ambulance ;

- Une étude de non-infériorité MULTISTRATEGY, multicentrique, randomisée, en ouvert, versus abciximab, évaluant l'efficacité du tirofiban (le rapport d'étude clinique n'a pas été soumis) ;

Le laboratoire a de plus fourni la publication d'une méta-analyse d'études randomisées, comparatives, ayant évalué le tirofiban 25 microgrammes/kg Bolus à Haute Dose sur la réduction du risque de mortalité ou de l'infarctus du myocarde à 30 jours, ainsi que cinq études basées sur des registres nationaux décrites dans la partie « Données d'utilisation » (cf. paragraphe 08.4).

08.1 Efficacité

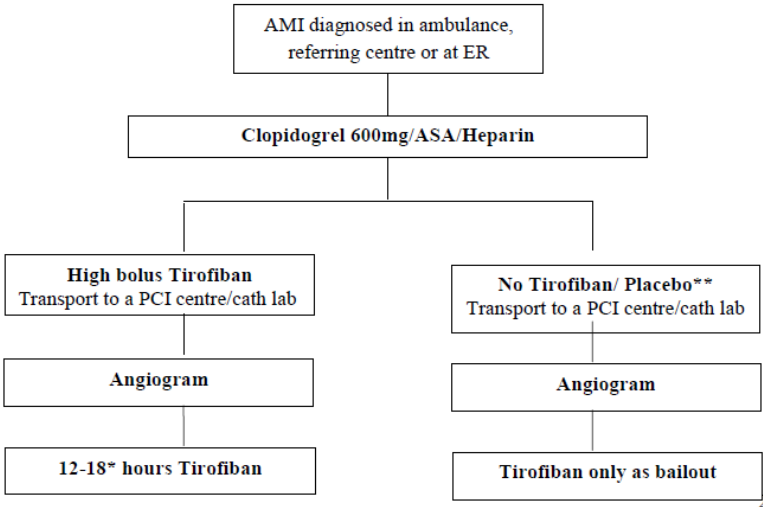
8.1.1 Etude ON-TIME 2^{16,17}

Référence	Etude ON-TIME 2
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : non renseigné
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité d'une forte dose en bolus du tirofiban (en association à de l'aspirine, de l'héparine et 600 mg de clopidogrel) chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IDM ST+), en milieu préhospitalier¹⁸ , sur la déviation du segment ST résiduel, une heure après une angioplastie coronarienne primaire telle qu'une intervention coronaire percutanée (ICP).
Type de l'étude	Etude de phase III/IV, multicentrique, prospective, randomisée, d'une durée de 3 ans réalisée en 2 phases : - une phase randomisée ouverte, comparative versus absence de tirofiban, d'une durée de 2 ans (phase OL) ; - suivie d'une phase randomisée en double aveugle, randomisée, comparative versus placebo, d'une durée de 1 an (phase DB).
Date et durée de l'étude	Phase 1 : Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : juin 2004 - Fin : juin 2006 Phase 2 : Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : juin 2006 - Fin : novembre 2007 Etude conduite dans 26 centres (dont 2 dans la phase OL et 24 dans la phase DB) dans 3 pays (aucun en France)
Principaux critères d'inclusion	Patients : - âgés de 21 à 85 ans ; - présentant des symptômes d'IDM ST+ depuis plus de 30 minutes et de moins de 24 heures, une élévation du segment ST de plus de 1 mV dans deux dérivations adjacentes de l'électrocardiogramme (ECG), avec une déviation cumulée du segment ST d'au moins 6 mm ; - pour lesquels l'ICP pouvait être réalisée dans les 2 heures.
Principaux critères de non-inclusion	Patients : - ayant une espérance de vie de moins de 1 an ; - femme enceinte ou allaitant ; - présentant un bloc de branche gauche ; - ayant reçu un traitement thrombolytique dans les 24h, ou de la warfarine dans les 7 jours ou un autre inhibiteur du GPIIb/IIIa dans les 30 jours avant l'inclusion ; - présentant une insuffisance rénale sévère (débit filtration glomérulaire < 30 mL/min ou créatininémie > 200 mmol/L [2-5 mg/dL]) ; - présentant une hypertension persistante sévère (pression systolique > 180 mmHg ou pression diastolique > 110 mmHg) ; - présentant un choc cardiogénique (pression systolique ≤ 80 mmHg pour > 30 min) ; - ayant une contre-indication aux anticoagulants ou un risque accru de saignement.

¹⁶ JM. ten Berg et Al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2446-2455

¹⁷ Rapport d'étude Clinique disponible: A Randomized, Controlled Trial Evaluating the Benefits of Early Up-Front-loaded High Dose Tirofiban in the Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction, who are Candidates for Primary Angioplasty (On-Time 2). Décembre 2012

¹⁸ Bolus IV à forte dose avant l'arrivée à l'hôpital (dans On-TIME le tirofiban ou le placebo était administré en pré-hospitalier dans l'ambulance) par opposition à « downfront » qui correspond à l'administration secondaire en cours d'angioplastie primaire en cas d'échec ou de complication, les situations que les cardiologues interventionnels qualifient de « bail-out ».

Principaux critères d'exclusion post randomisation	Sans objet.
Schéma de l'étude	L'étude comportait deux phases pré-spécifiées dans le protocole (cf. amendement au protocole) : - une phase pilote en ouvert, issue de l'étude initialement prévue au protocole et qui a finalement été arrêtée avant la fin du recrutement de nombre de patients nécessaires ; - une phase en double aveugle, issue d'une étude randomisée, aussi appelée On-TIME 2, mise en place afin d'augmenter le nombre d'inclusions et la puissance de l'étude initialement en ouvert¹⁹. Les 2 périodes ont été analysées individuellement, puis une analyse groupée pré-spécifiée des 2 périodes a été réalisée. Le traitement était instauré dans l'ambulance ou dans le centre de référence. Au cours de la phase en double aveugle, les patients ont été stratifiés selon le lieu du recrutement (dans l'ambulance, le centre de référence, ou le service des urgences du centre de ICP) et randomisés. En cas de situation de sauvetage (bail-out) : Au cours des 2 phases, en cas de situation de sauvetage (bail-out), l'investigateur pouvait décider d'administrer du tirofiban, selon des critères prédéfinis, en ouvert ou en maintenant le double aveugle selon la phase. Lors de la phase en double aveugle, chaque kit était constitué d'une dose supplémentaire en cas de bail-out (la dose bail-out contenait du tirofiban si la dose initiale était du placebo ou inversement). <i>Il est à noter que l'évaluation de l'efficacité de cette administration en sauvetage n'était pas prévue au protocole.</i>  Source : page 25 du CSR
Traitements étudiés	Phase 1 : les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir du tirofiban ou non. Phase 2 : les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir du tirofiban ou un placebo. Le tirofiban était administré conformément aux posologies de l'AMM, en bolus intraveineux de 25 µg/kg en 3 minutes administré pendant la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, suivi d'une perfusion intraveineuse de 0,15 µg/kg/minute en continue pendant 12 à 18 heures après la ICP. Traitements associés

¹⁹ AWJ Van't Hoff et Al, Prehospital initiation of Tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 537-546
 HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 13/32
 Avis définitif

	Tous les patients ont reçu de 500 mg d'aspirine en IV, 600 mg de clopidogrel et de l'héparine non fractionnée (5 000 UI avec des bolus supplémentaires administrés juste avant l'ICP si TCA était <200 secondes), avant le transport au centre de ICP. Tous les patients ont reçu du clopidogrel 75 mg au moins pendant un mois après l'ICP.
Critères de jugement principaux	<u>Phase en ouvert et phase en double aveugle :</u> Ampleur de la déviation résiduelle du segment ST, 1 heure après une intervention coronaire percutanée pour un infarctus du myocarde aiguë (critère intermédiaire). <u>Analyse groupée des 2 phases :</u> Incidence des événements cardiaques indésirables majeurs (MACE), défini par le critère composite comportant le taux de mortalité, d'infarctus récidivant ou de revascularisation des vaisseaux cibles urgentes à 30 jours de suivi.
Principaux critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (considérés exploratoires)</u> <u>Phase en ouvert :</u> - Critère composite comportant le taux de décès, récurrence d'IDM, ou revascularisation en urgence du vaisseau cible (uTVR) à 30 jours ; - Taux d'hémorragie majeure (critère TIMI). <u>Phase en double aveugle :</u> - Critère composite comportant le taux de décès, récurrence d'IDM, revascularisation en urgence du vaisseau cible (uTVR), ou <i>bail-out</i> à 30 jours ; - Taux d'hémorragie majeure (critère TIMI). <u>Analyse groupée :</u> Critère composite comportant le taux de mortalité toutes causes, taux de décès cardiaque, taux de décès non cardiaque, IDM, décès et/ou IDM, récurrence de 'IDM, « <i>bail-out</i> » thrombolytique ou revascularisation en urgence du vaisseau cible, issus des données des phases 1 et 2, à 1 an de suivi (à l'issue de la phase 2).
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaire a été évalué à : - 975 patients dans la phase en ouvert ; - 958 patients dans la phase en double aveugle, - l'analyse groupée pré-spécifiée incluant les 2 phases. La phase en ouvert a été arrêtée par suite d'un manque de puissance. En se basant sur l'hypothèse : - qu'une déviation résiduelle du segment ST > 3 mm est présente chez 50% des patients, traités avec de l'aspirine, une héparine et du clopidogrel (sans autre pré-traitement), 1 h après une ICP ; - que la déviation résiduelle du segment ST > 3 mm diminue de 20%, en associant un pré-traitement à base de tirofiban à haute dose (réduisant l'incidence de 50 à 40%). Aussi, en considérant une puissance à 80% et un risque alpha à 0,05, 814 patients étaient nécessaires afin de démontrer une supériorité de l'ajout du tirofiban en pré-traitement sur la déviation résiduelle du segment ST. De plus, en prenant en compte les ECG incomplets ou ininterprétables et les faux positifs (environ 15%), 958 patients devaient être randomisés. Avec cette taille d'échantillon, l'étude avait une puissance de 68% afin de détecter 40% de diminution relative du critère composite (décès, récurrence d'IDM, uTVR, ou <i>bail-out</i> thrombolytique) passant de 13 à 8%. De plus, l'analyse secondaire pré-spécifiée sur le critère composite combinée devait inclure 958 patients supplémentaires incluant les 400 patients préalablement inclus soit environ 1350 afin d'avoir une puissance de 55% et détecter une diminution relative de 40% du critère composite (décès, récurrence d'IDM, et/ou TVR urgent) passant de 7,5 à 4,5%.
Méthode d'analyse des résultats	Plusieurs amendements au protocole initial ont été réalisés (date du 1^{er} protocole : 21/11/2002²⁰). <u>Amendement du 11/02/2004 :</u> modification du groupe contrôle passant d'un groupe sous thrombolyse à un groupe traité par ICP, clopidogrel, héparine et aspirine sans tirofiban versus tirofiban associé.

²⁰ Ongoing thrombolysis or tirofiban in myocardial infarction evaluation (effect of pre-transportation of 2b/3a blocker on the extent of myocardial reperfusion in high risk patients referred to undergo primary coronary angioplasty (PCI) for acute myocardial infarction

Amendement du 03/03/2005 : modification du critère de jugement primaire (taux de troponine à 48h à la déviation résiduelle du segment ST, 1 heure après une intervention coronaire percutanée)

Amendement du 12/12/2005 et 22/03/2006 :

- Modification de l'analyse finale :
 - o Modification du schéma de l'étude passant d'une étude nationale en ouvert à une étude multinationale, en double aveugle ;
 - o Modification de la méthodologie avec une analyse en ITT modifiée ;
 - o Ajout d'analyses pré-spécifiées supplémentaires : ajout de patients issus d'une étude du même investigateur, randomisée, en ouvert, qui a constitué la phase 1 de l'étude On Time 2 ; le critère de jugement principal était le « *myocardial blush grading* » et la déviation du segment ST résiduel était le critère secondaire ; cette étude s'est terminée au moment du début de l'étude en double-aveugle qui constitue la phase 2 ;
 - o Il a été prévu dans le protocole que les patients de l'étude en ouvert ne soient pas inclus dans l'analyse du critère de jugement primaire du groupe en aveugle, cependant 2 analyses séparées sur le critère de jugement secondaire combiné ont été prévues.
- Modification de la justification de la dose utilisée pour le tirofiban et le clopidogrel ;
- Ajout de la possibilité d'administrer du tirofiban en cas de situation de sauvetage pour le groupe contrôle, en maintenant le double aveugle ;
- Modification de la durée de la phase 2 passant d'avril 2005 - octobre 2006 à avril 2006 - octobre 2007 ;
- Ajout d'une stratification selon le site de recrutement.

Populations d'analyse :

- **Population ITT** : patients inclus avec un diagnostic positif et randomisés ;
- **Population ITT modifiée pour chacune des phases** : patients inclus avec un diagnostic positif, randomisés et ayant reçu un traitement ;
- **Population de tolérance.**

Analyse de la phase 1 et 2

Les analyses ont été stratifiées selon le lieu du recrutement (dans l'ambulance, le centre de référence, ou le service des urgences du centre de ICP).

Les patients inclus dans la phase 1 n'ont pas été pris en compte dans l'analyse du critère de jugement primaire de la phase 2.

L'étude prévoyait l'évaluation de plusieurs critères de jugement secondaires non hiérarchisés et exploratoires.

Analyse groupée pré-spécifiée dans la dernière version du protocole :

Le critère de jugement clinique combiné sur l'incidence du taux MACE incluant la mortalité, les infarctus récurrents et les TVR urgents à 30 jours a été évalué à partir des populations des phases en ouvert et en double aveugle (objectif principal de l'analyse groupée pré-spécifiée).

Des analyses secondaires séparées sur la mortalité (tel que les décès toutes causes, les décès cardiaques, les décès non cardiaques, les infarctus du myocarde fatals...) ont été réalisées à 1 an de suivi des patients issus des 2 phases.

La variable d'efficacité primaire a été analysée avec le test du Khi-2 ou le test de Fischer. Les variables continues ont été analysées avec le test U de Mann-Whitney.

De plus, une analyse en sous-groupe post-hoc a été réalisée chez tous les patients ayant subi une ICP primaire.

Des analyses post-hoc ont été réalisées afin d'exclure l'hétérogénéité des caractéristiques des patients, des modalités de traitement entre les 2 phases (ces analyses ne seront pas détaillées dans ce DP).

L'analyse des principaux critères de jugement secondaires n'était pas hiérarchisée (méthodologie non précisée dans le CSR).

En l'absence de hiérarchisation de ces critères et de contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats jugés cliniquement pertinents sont présentés à titre exploratoire.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 414 patients ont été randomisés dans la phase en ouvert de l'étude et 984 patients supplémentaires ont été inclus lors de la phase en double aveugle.

Phase en ouvert :

Parmi les 414 patients, 196 patients (47,3%) ont reçu le traitement standard sans tirofiban et 218 (52,7%) ont reçu du tirofiban. Le suivi à 30 jours a pu être réalisé chez 389 patients.

Phase en double aveugle :

Parmi les 984 patients, 493/984 patients (50,1%) ont reçu le traitement placebo (et du tirofiban en cas de bail-out) et 491/984 (49,9%) ont reçu du tirofiban (et le placebo en cas de bail-out). Le suivi à 30 jours a pu être réalisé chez 950 patients.

Analyse combinée :

Dans la population étudiée en ITT, 1 398 patients ont été inclus sur une période de 3 ans dont 689 (49,3%) patients étaient sans tirofiban ou placebo et 709 (50,7%) patients étaient traités par du tirofiban.

Pour le critère de jugement primaire à 30 jours, les données de suivi ont été disponibles pour 1 339 patients (95,8%). Parmi ces patients, 50 patients ont été exclus à la suite du manque ou du retrait du consentement et 9 ont été perdus de vue.

A un an de suivi, les données étaient disponibles pour 1 326 patients (94,8%) dont 94% de la phase en ouvert et 95,2 de la phase en double aveugle. Pour 72 patients (5,2%), le suivi à 1 an n'était pas disponible en raison de la décision du médecin (n=1), de la perte du suivi (n=11), l'absence du consentement (n=43) ou le retrait du consentement (n=17).

La durée du suivi moyen était de 361 +/- 76 jours.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion de la phase en ouvert et de la phase en double aveugle

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

L'âge moyen était 61.94 ± 11.54 ans et 76.8% des patients étaient des hommes.

Ces caractéristiques étaient globalement comparables entre les 2 phases, hormis les inclusions dans l'ambulance avec des valeurs plus importantes au cours de la phase en ouvert et les ICP plus souvent réalisées au cours de la phase en double aveugle.

Tableau 1 : Etude On Time 2 - Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion des phases en ouvert, en double aveugle et de l'analyse groupée de ces deux phases

	Phase en ouvert N = 414		Phase en double aveugle N = 984		Analyse groupée (Population ITT)	
	Pas de tirofiban N = 196	Tirofiban N = 218	Placebo N = 493	Tirofiban N = 491	Pas de Tirofiban / Placebo (n = 689)	Tirofiban (n = 709)
Sexe, n (%)						
Hommes	150 (76,5%)	167 (76,6%)	370 (75,1%)	376 (76,6%)	520 (75,5%)	543 (76,6%)
Diabète, n (%)						
Oui	19 (9,8%)	24 (11,1%)	54 (11,0%)	59 (12,0%)	73 (10,6%)	83 (11,7%)
Hypertension artérielle, n (%)						
Oui	66 (34,0%)	73 (33,8%)	170 (34,5%)	166 (33,8%)	236 (34,4%)	239 (33,8%)
Hypercholestérolémie, n (%)						
Oui	47 (24,4%)	46 (21,4%)	124 (25,2%)	140 (28,6%)	171 (25,0%)	186 (26,4%)
Antécédent Infarctus du myocarde, n (%)						
Oui	26 (13,3%)	17 (7,9%)	37 (7,5%)	46 (9,4%)	63 (9,2%)	63 (8,9%)
Antécédent ICP, n (%)						
Oui	13 (6,6%)	13 (6,0%)	37 (7,5%)	50 (10,2%)	50 (7,3%)	63 (8,9%)
Inclusion dans l'ambulance, n (%)						
Oui	194 (99,0%)	213 (97,7%)	472 (95,7%)	464 (94,5%)	666 (96,7%)	677 (95,5%)
Angiographie réalisée, n (%)						
Oui	193 (98,5%)	214 (98,2%)	488 (99,0%)	482 (98,2%)	681 (98,8%)	696 (98,2%)
ICP réalisée, n (%)						
Oui	166 (84,7%)	186 (85,3%)	439 (89,0%)	422 (86,5%)	605 (87,8%)	608 (86,1%)

► Résultats d'efficacité sur les deux phases analysées séparément

En raison de l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, et ces analyses n'étant pas l'objectif principal de l'étude, ces données sont considérées comme exploratoires et doivent être interprétées avec précaution.

Critère de jugement primaire : déviation résiduelle du segment ST, 1h après ICP (population ITT)

Phase en ouvert :

Une heure après l'ICP primaire, l'amplitude de la déviation résiduelle du segment ST $3,9 \pm 6,5$ mm dans le groupe tirofiban et $4,7 \pm 5,5$ mm dans le groupe sans traitement.

Phase en double aveugle :

Une heure après l'ICP primaire, l'amplitude de la déviation résiduelle du segment ST a été $3,6 \pm 4,7$ mm dans le groupe tirofiban et $4,8 \pm 6,2$ mm dans le groupe placebo.

Principaux critères de jugement secondaires :

Les résultats des principaux critères secondaires (MACE), évalués à titre exploratoire à 30 jours puis à un an (pas de méthode d'ajustement du risque alpha), sont présentés dans les tableaux 2 et 3 ci-après.

Le pourcentage de patients décédé ou ayant eu une récurrence d'IDM, revascularisation urgente du vaisseau cible, ou *bail-out* à 30 jours a été de 26 % dans le groupe tirofiban et de 32,9 % dans le groupe placebo à l'issue de la phase en double aveugle.

Tableau 2 : On Time 2 – Phase en ouvert et phase en double aveugle – Principaux critères secondaires à 30 jours

A 30 jours	Phase en ouvert		Phase en double aveugle	
n (%)	Pas de tirofiban N = 185	Tirofiban N = 204	Placebo N = 477	Tirofiban N = 473
Décès, récurrence d'IDM, uTVR ²¹ , ou <i>bail-out</i> ²²			157 (32,9%)	123 (26,0%)
Décès, récurrence d'IDM, ou uTVR	18 (9,7%)	6 (2,9%)	39 (8,2%)	33 (7,0%)
Décès, récurrence d'IDM, ou AVC	10 (5,4%)	5 (2,5%)	36 (7,5%)	25 (5,3%)
Décès	8 (4,3%)	4 (2,0%)	19 (4,0%)	11 (2,3%)
Décès cardiaque	7 (3,8%)	4 (2,0%)	17 (3,6%)	10 (2,1%)
Décès non cardiaque	1 (0,5%)	0/204	2 (0,4%)	1 (0,2%)
<i>Bail-out</i>			140 (28,5%)	97 (19,9%)

Tableau 3 : On Time 2 – Phase en ouvert et phase en double aveugle – Principaux critères secondaires à 1 an

A 1 an	Phase en ouvert		Phase en double aveugle	
n (%)	Pas de tirofiban N = 186	Tirofiban N = 203	Placebo N = 470	Tirofiban N = 467
Décès	13 (7,0%)	9 (4,4%)	25 (5,3%)	16 (3,4%)
Décès cardiaque	9 (4,8%)	5 (2,5%)	20 (4,3%)	12 (2,6%)
Décès non cardiaque	4 (2,2%)	4 (2,0%)	5 (1,1%)	4 (0,9%)

▶ Résultats d'efficacité de l'analyse groupée des deux phases

Critère de jugement primaire : taux MACE à J30 (population ITT)

Dans l'analyse groupée, le taux de MACE (incidence des décès, des récurrences d'IDM, des TVR urgents) à 30 jours a été de 5,8 % dans le groupe tirofiban et de 8,6 % dans le groupe contrôle (5,8% versus 8,6%).

Les résultats descriptifs de chaque critère composant le taux de MACE sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Etude On-Time 2 – Résultats des composants du critère composite à 30 jours

n (%)	Total N=1339	Pas de tirofiban/ Placebo N = 662	Tirofiban N = 677
Décès, récurrence d'IDM, uTVR	96 (7,2%)	57 (8,6%)	39 (5,8%)
Décès, récurrence d'IDM, ou AVC	76 (5,7%)	46 (6,9%)	30 (4,4%)
Décès	42 (3,1%)	27 (4,1%)	15 (2,2%)
Décès cardiaque	38 (2,8%)	24 (3,6%)	14 (2,1%)
Décès non cardiaque	4 (0,3%)	3 (0,5%)	1 (0,1%)

Principaux critères de jugement secondaires : mortalité à 1 an (population ITT)

Les résultats des principaux critères secondaires, évalués à titre exploratoire (pas de méthode d'ajustement du risque alpha), retrouvent des taux de mortalité toutes causes à 1 an de 3,7% dans le groupe tirofiban et 5,8% dans le groupe placebo/pas de tirofiban.

²¹ Revascularisation en urgence du vaisseau cible

²² Situation de sauvetage

8.1.2 Etude MULTISTRATEGY^{23,24}

Il est à noter que l'analyse de cette étude se base sur les informations disponibles dans la publication, le rapport clinique n'ayant pas été fourni par le laboratoire.

Référence	Etude MULTISTRATEGY
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00229515
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité d'une forte dose en bolus du tirofiban par rapport à une perfusion d'abciximab chez les patients atteints d'IDM ST+ subissant une ICP.
Type de l'étude	Etude de non-infériorité, réalisée en ouvert, multicentrique, randomisée, utilisant un plan factoriel 2x2 , versus comparateur actif.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : Octobre 2004 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : Avril 2007 Etude conduite dans 16 centres dans 3 pays (Italie, Espagne, Argentine)
Principaux critères d'inclusion	- Douleur thoracique > 30 minutes avec élévation du segment ST ≥ 1 mm dans 2 dérivations contiguës ou présentant un nouveau bloc de branche gauche (BBG) ; - Symptômes < 12 heures, ou entre 12 et 24 heures en cas d'ischémie persistante.
Principaux critères de non-inclusion	- Administration de fibrinolytiques dans les 30 jours précédents ; - Chirurgie majeure dans les 15 jours précédents ; - Saignements actifs ou accident vasculaire cérébral dans les 6 mois précédents.
Schéma de l'étude	A l'issue de la randomisation (plan factoriel 2x2), 4 groupes de patients étaient formés : - tirofiban avec stent à élution de sirolimus ; - tirofiban avec stent métallique ; - abciximab avec stent à élution de sirolimus ; - abciximab avec stent métallique. Le tirofiban et l'abciximab étaient administrés avant la pose de stent.
Traitements étudiés	<u>Patients randomisés (1 :1) sans stratification pour recevoir soit :</u> - Tirofiban (bolus de 25 µg/kg puis 18-24h de perfusion à 0,15 µg/kg/min) ; - Abciximab (bolus de 0,25 mg/kg puis 12h de perfusion à 0,125 µg/kg/min). La dose de tirofiban et d'abciximab, correspond aux recommandations des RCP. Afin d'évaluer la supériorité d'un stent actif par rapport à un stent nu, les patients des groupes traités ont eu une seconde randomisation sur la mise en place d'un stent nu ou actif. Les analyses correspondantes ne seront pas développées. <u>Traitements concomitants :</u> Tous les patients ont reçu : - Héparine non fractionnée bolus de 40 à 70 U/kg ciblant un ACT < 200s ; - Aspirine 160-325 mg par voie orale ou 250 mg par voie intraveineuse suivi de 80-125 mg par jour ; - Clopidogrel 300 mg par voie orale puis 75 mg par jour pour au moins 3 mois.
Critère de jugement principal	Test de non-infériorité du tirofiban par rapport à l'abciximab : Proportion de patients avec une diminution de plus de 50 % de l'élévation du segment ST mesurée dans les 90 minutes après ICP.
Parmi les critères secondaires	- Composants du critère composite MACE, à 30 jours et à 8 mois ; - Thromboses de stent ; - Saignements (critères TIMI).
Taille de l'échantillon	Un total de 580 patients étaient nécessaire afin d'obtenir une puissance d'au moins 85% et détecter une différence absolue de 9% (0,89 en termes de risque absolu) entre les groupes, sur la proportion de patients ayant atteint au moins 50% de résolution cumulative du segment ST, avec un risque alpha à 2,5 avec un test bilatéral.

²³ Valgimigli M, et al. Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY) Investigators. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. JAMA. 2008;16;299(15):1788-99

²⁴ Rapport d'étude clinique non disponible

Méthode d'analyse des résultats	<u>Populations d'analyse :</u> - Patients en intention de traiter (ITT) correspondant à l'ensemble des patients randomisés ; - Population <i>per protocol</i> (PP), ensemble des patients randomisés, sans violation du protocole ; - Population de tolérance, correspondant à l'ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins 1 dose de traitement à l'étude L'analyse du critère de jugement principal était prévue lorsque tous les patients avaient terminé l'étude. La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'IC97,5% de la différence entre le groupe abciximab et le groupe placebo était $> -9\%$, 0,89 en termes de risque relatif, correspondant à la marge de non-infériorité pré-spécifiée, justifiée comme représentant 50% du bénéfice démontré par l'abciximab contre placebo et un taux d'événements attendu de 85% dans le groupe placebo selon les précédents résultats connus. Le critère de jugement principal était évalué dans la population ITT. Une analyse sur la population PP était aussi prévue. Les critères secondaires d'efficacité exploratoires en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha (cf. chapitre tolérance) ne seront pas présentés.
--	---

Résultats sur les groupes de médicaments

► Effectifs

Au total, 745 patients ont été inclus et randomisés en 4 groupes de traitement :

- 186 patients ayant reçu de l'abciximab et un stent nu ;
- 187 patients ayant reçu de l'abciximab et un stent actif ;
- 186 patients ayant reçu du tirofiban et un stent nu ;
- 186 patients ayant reçu du tirofiban et un stent actif.

Un seul patient a été retiré de l'étude dans le groupe abciximab/stent actif.

► Caractéristiques des patients

L'âge moyen était de 63,9 (+/- 11,7) ans dans le groupe abciximab/stent nu, 62,7 (+/- 11,2) ans dans le groupe abciximab/stent actif, 65,4 (+/- 12,1) ans dans le groupe tirofiban/stent nu et 63,4 (+/- 12) ans dans le groupe tirofiban/stent actif. La majorité était des hommes de 73,1% dans le groupe abciximab/stent nu, 72,6% dans le groupe abciximab/stent actif, 79,5 dans le groupe tirofiban/stent nu et 78,5% dans le groupe tirofiban/stent actif.

Les caractéristiques des patients ont été similaires sauf sur le taux d'accident ischémique transitoire qui était plus élevé dans le groupe tirofiban/ stent nu (9,1% versus 3,8%, 2,7%, 3,2% dans les autres groupes).

► Résultat sur critère principal de jugement

Dans la population ITT, parmi les 722 patients (97%) ayant eu un ECG interprétable, 302/361 patients (83,6%) dans le groupe abciximab et 308/361 patients (85,3%) dans le groupe tirofiban ont eu une résolution du segment ST définie d'au moins 50 %, avec un risque relatif de 1,020 ; (IC97,5%= [0,958 ; 1,086], $p < 0,001$).

Dans la population PP, les résultats étaient concordants avec ceux observés dans la population ITT, avec un risque relatif de 1,020 ; (IC97,5%= [0,959 ; 1,086], $p < 0,001$).

La borne inférieure de l'IC97,5% du risque relatif étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini à 0,89, la non-infériorité du tirofiban par rapport à l'abciximab a été démontrée sur le critère de jugement principal, intermédiaire, en analyse ITT et en analyse *Per Protocole*, chez les patients atteints de IDM ST+ ayant subi une ICP avec un stent actif ou nu.

8.1.3 Méta-analyse de Valgimigli et al.²⁵

La méta-analyse de Valgimigli et al. de 2010 a inclus 31 études randomisées ayant évalué le tirofiban versus placebo ou comparateur actif, chez des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu et/ou subissant une ICP.

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité du tirofiban versus placebo ou versus abciximab chez les patients atteints de maladies coronariennes, en particulier la période de départ de l'administration.

Les critères d'inclusion des études étaient :

- la randomisation des traitements ;
- la comparaison du tirofiban versus placebo ou versus traitement actif.

Les co-critères de jugement principaux évalués ont été les taux de mortalité à 30 jours et à long terme. L'incidence des événements indésirables majeurs cardiovasculaire (MACE), incluant le critère composite des décès, des infarctus du myocarde, ou des revascularisations urgentes, décès ou IM, les hémorragies mineures et majeures et les thrombocytopénies ont également été évalués.

Les bases de données consultées ont été BioMedCentral, CENTRAL, Clinicaltrials.gov, EMBASE, et Pubmed.

Résultats

Au total, parmi les 31 études incluses dans la méta-analyse, 22 étaient versus placebo, 8 versus abciximab et 1 versus les 2. Ainsi, 20 006 patients ont été randomisés (suivi moyen de 5 mois), 12 874 dans les études ayant comparé le tirofiban à l'héparine + placebo ou bivalirudine seule et 7 132 dans les études versus abciximab.

Parmi les essais versus placebo, la majorité des patients étaient atteints d'un SCA ST- ou ST+ :

- le tirofiban était dosé à 0,4 µg/kg 30 min en bolus suivi de 0,1 µg/kg/min de perfusion et coadministré en amont avec de l'héparine non fractionnée dans 7 essais ;
- le tirofiban était dosé à 10 µg/kg 30 min en bolus suivi de 0,15 µg/kg/min de perfusion et administré en amont dans 5 essais.

Dans 12 essais (8 essais contre placebo, 2 essais contre abciximab, 1 essai contrôlé avec les 2 traitements et 1 essai avec la bivalirudine), le tirofiban, dosé à 10 µg/kg 30 min en bolus suivi de 0,15 µg/kg/min de perfusion, a été administré avant une ICP (en aval), chez des patients atteints d'une maladie coronaire stable ou instable. Chez 4 076 patients, le tirofiban a été administré en aval (bolus de 25 µg/kg en 3 min et une perfusion de 0,15 µg/kg/min), versus placebo (n=1 863) ou abciximab (n=2 213).

Les limites de cette méta-analyse sont l'hétérogénéité des populations incluses, des différentes études, des modes d'administration du tirofiban et des critères de jugements variables selon les études. La qualité des études et les risques de biais étaient variables. Ces résultats ne peuvent être considérés que comme exploratoires.

Par rapport à un placebo, les principaux résultats de cette méta-analyse (cf. tableau 5) ont suggéré que le tirofiban réduisait de plus de 30% les critères ischémiques incluant la mortalité, la mortalité ou les IM, le critère MACE, après 30 jours de traitement. Cependant, une augmentation du risque d'hémorragie et de thrombocytopénie a été observée.

Par rapport à l'abciximab, le tirofiban diminuerait de 10% le risque de mortalité à 30 jours. Les risques d'hémorragie mineure et de thrombocytopénie seraient diminués. Cependant, une augmentation du taux de MACE (décès, IM ou revascularisation), du risque d'hémorragies majeures a été identifiée (Tableau 5).

²⁵ Valgimigli M et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2010;31(1):35-49

Tableau 5: Principaux résultats de la méta-analyse

	Tirofiban versus Placebo ou bivalirudine N=12 874	Tirofiban versus Abciximab N=7 132
Mortalité à 30 jours	0,68 [0,54 ; 0,86], p=0,001 I ² = 0%	0,90 [0,53 ; 1,54], p=0,70 I ² = 0%
Mortalité ou IM	0,69 [0,58 ; 0,81], p<0,001 I ² = 10%	1,18 [0,96 ; 1,45], p=0,11 I ² = 0%
IM	0,71 [0,56 ; 0,90], p=0,004 I ² = 24%	Non renseigné
Décès, IM ou revascularisation	0,73 [0,60 ; 0,89], p=0,002 I ² = 37%	1,18 [0,97 ; 1,44], p=0,10 I ² = 0%
Hémorragie majeure	1,21 [0,88 ; 1,67], p=0,24 I ² = 0%	1,24 [0,78 ; 1,98], p=0,76 I ² = 0%
Hémorragie mineure	1,42 [1,13 ; 1,79], p=0,002 I ² = 0%	0,64 [0,50 ; 0,82], p<0,001 I ² = 0%
Thrombocytopénie	1,51 [1,06 ; 2,16], p=0,02 I ² = 0%	0,28 [0,08 ; 0,94], p=0,04 I ² = 0%

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie a posteriori n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

► Etude On-Time 2

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 45% (443/984) au cours de la phase 2, avec une incidence similaire entre les deux groupes 45% (5221/491) dans le groupe tirofiban et 45% (222/493) dans le groupe placebo.

Au total, 833 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 443 patients (51,7% dans le groupe tirofiban et 48,3% dans le groupe comparateur), dont 41 décès (29 dans le groupe placebo et 16 dans le groupe tirofiban). La majorité des EI n'était pas liée au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : fibrillation atriale (9,4% dans le groupe tirofiban et 8,7% dans le groupe comparateur), tachycardie et fibrillation ventriculaire (cf. Tableau 6). La majorité des patients ont eu des EI non graves.

Tableau 6 : Etude On Time 2 – Evénements indésirables (au moins 3% de la population de tolérance)

Catégories d'événement indésirable, n (%)	Tirofiban n=491	Placebo n=493
Fibrillation atriale	46 (9,4%)	43 (8,7%)
Tachycardie ventriculaire	36 (7,3%)	45 (9,1%)
Fibrillation ventriculaire	25 (5,1%)	27 (5,4%)
Hémorragie	28 (5,7%)	19 (3,8%)
Diminution hémoglobine	21 (4,3%)	15 (3,0%)
Bloc atrioventriculaire	7 (1,4%)	22 (4,5%)

Tableau 7 : Etude On Time 2 – Sévérité des événements indésirables

Catégories d'événement indésirable, n (%)	Tirofiban n=491	Placebo n=493
Décès	16 (3,7%)	29 (7,2%)
Graves autre	102 (23,7%)	101 (25,1%)
Non graves	308 (71,5%)	270 (67,2%)

Parmi les principaux critères secondaires, la tolérance a été évaluée à titre indicatif, les résultats sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Etude On Time 2 – Evénements indésirables

n (%)	Phase 1 en ouvert N = 414		Phase 2 en double aveugle N = 984		Analyse combinée (Population ITT)	
	Pas de tirofiban N = 185	Tirofiban N = 204	Placebo N = 477	Tirofiban N = 473	Pas de Tirofiban / Placebo (n = 662)	Tirofiban (n = 677)
Hémorragie à 30 jours	13 (7,0%)	15 (7,4%)	35 (7,3%)	48(10,1%)	48 (7,3%)	63 (9,3%)
Pontage coronarien lié à l'hémorragie	11 (5,9%)	11 (5,4%)	18 (3,8%)	24 (5,1%)	18 (2,7%)	23 (3,4%)
Pontage coronarien non lié à l'hémorragie	2 (1,1%)	4 (2,0%)	17 (3,6%)	24 (5,1%)	30 (4,5%)	40 (5,9%)
AVC à 30 jours	2 (1,1%)	1 (0,5%)	7 (1,5%)	1 (0,2%)	9 (1,4%)	2 (0,3%)
Thrombocytopénie (à l'hôpital)	NR	NR	9 (1,8%)	10 (2,0%)	9 (1,8%)	10 (2,0%)
Evènements indésirables graves²⁶	13 (7,0%)	9 (4,4%)	49(10,3%)	40 (8,5%)	62 (9,4%)	49 (7,2%)

NR = non renseigné

► Etude MULTISTRATEGY

Les principaux critères secondaires ont évalué la tolérance (pas de méthode d'ajustement du risque alpha). Au total, 372 patients étaient traités par abciximab et 372 par tirofiban.

Les taux d'hémorragies majeures ou mineures étaient de 7,8% dans l'abciximab par rapport à 7,2% dans le groupe tirofiban. L'incidence de thrombocytopénie sévère ou modérée était de 0,8% avec tirofiban et de 4% avec l'abciximab.

L'incidence de thrombose définie ou probable de l'endoprothèse vasculaire à 30 jours était de 2,2% dans le groupe abciximab et 2,4% dans le groupe tirofiban.

À 30 jours, le critère composite comprenant décès, récurrence d'IDM, revascularisation urgente du vaisseau cible était de 4,3% (16/372) dans le groupe abciximab et de 4,0% (15/372) dans le groupe tirofiban. Il était respectivement de 9,9% et 12,4% à 8 mois. A 30 jours, l'incidence décès ou IM à 30 jours était de 3,8% dans les 2 groupes de médicaments.

8.3.2 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible, couvrant la période du 01/06/2013 au 31/05/2016. Les spécialités AGRASTAT (tirofiban) sont autorisées chez les patients atteints d'un SCA ST+ depuis 1998 aux États-Unis. Elles sont à ce jour autorisées dans 27 pays.

L'exposition post-AMM estimée à partir des données de vente est de 1,2 flacons par patient. Entre 01/06/2013 et 31/05/2016, 524 904 patients ont été exposés et depuis novembre 2002, 3 580 218 patients ont été exposés.

Le seul risque important identifié est l'hémorragie. Les formes non sévères ont été les réactions les plus fréquentes liées au tirofiban.

Cet effet indésirable est connu et identifié dans le RCP. Des modifications n'ont ainsi pas été nécessaires.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié durant cette période.

Aucune mesure de minimisation du risque n'a été mise en place ; les événements fatals, les interactions médicamenteuses, les surdosages, les mésusages, les erreurs médicamenteuses, les leucopénies/neutropénies et thrombocytopénie, associées à des thromboses continuent d'être surveillés.

²⁶ Evénements indésirables graves = décès, récurrence IM, AVC, hémorragie majeure

8.3.3 Données issues du RCP

► Rubrique 4.8 Effets indésirables

Le RCP présente une liste des effets indésirables établie à partir des données observées lors de six essais cliniques contrôlés en double insu (ayant recruté 1953 patients recevant AGRASTAT (tirofiban) plus de l'héparine), ainsi qu'à partir des données observées postérieurement à la commercialisation.

« L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement par AGRASTAT, en utilisation concomitante avec l'héparine, l'aspirine et d'autres agents antiplaquettaires, était le saignement, généralement muco-cutané mineur ou un saignement mineur au site de ponction. Des saignements gastro-intestinaux, rétropéritonéaux, intracrâniens, hémorroïdaux et post-opératoires, à type d'hématome épidural dans la région rachidienne, d'hémopéricarde et d'hémorragie pulmonaire (alvéolaire) ont également été rapportés. **Lors des études pivots d'AGRASTAT, les taux de saignements majeurs et intracrâniens selon la classification TIMI étaient respectivement < 2,2 % et < 0,1 %.** L'effet indésirable le plus grave était l'hémorragie fatale.

Lors des études pivots, l'administration d'AGRASTAT a été associée à **une thrombocytopénie** (numération plaquettaire < 90 000/mm³), qui est survenue chez 1,5 % des patients traités par AGRASTAT et l'héparine. L'incidence des thrombocytopénies sévères (numération plaquettaire < 50 000/mm³) était de 0,3 %. Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de l'administration simultanée d'AGRASTAT et d'aspirine, autres que des saignements, étaient des nausées (1,7 %), de la fièvre (1,5 %) et des céphalées (1,1 %).
[...]

Saignements

Avec une perfusion de 0,4 microgramme/kg/min, et avec le bolus de 25 microgrammes/kg, les taux de complications hémorragiques majeures sont faibles et ne sont pas significativement plus élevés.

Dans l'étude PRISM-PLUS, qui utilisait le schéma de perfusion d'AGRASTAT à 0,4 microgramme/kg/min, l'incidence de saignements majeurs selon la classification TIMI a été de 1,4 % pour AGRASTAT en association avec l'héparine et de 0,8 % pour l'héparine seule. L'incidence de saignements mineurs selon la classification TIMI a été de 10,5 % pour AGRASTAT en association avec l'héparine et de 8,0 % pour l'héparine seule. Le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion a été de 4,0 % pour AGRASTAT en association avec l'héparine et de 2,8 % pour l'héparine seule.

Avec le bolus d'AGRASTAT de 25 microgrammes/kg, les données de l'étude ADVANCE montrent que le nombre de saignements est faible et ne semble pas augmenter significativement, comparé au placebo. Dans les deux groupes, aucun saignement majeur selon la classification TIMI n'a été constaté et aucune transfusion n'a eu lieu. Les saignements mineurs selon la classification TIMI avec le bolus d'AGRASTAT de 25 microgrammes/kg ont été de 4% comparé à 1 % dans le groupe placebo, (p=0,19).

Dans l'étude ON-TIME 2, il n'y avait pas de différence significative de saignement majeur selon la classification TIMI (3,4 % vs. 2,9 % p =0,58) ni de saignement mineur selon la classification TIMI (5,9 % vs. 4,4 %, p=0,206) entre le bolus de 25 microgrammes/kg d'AGRASTAT et le groupe contrôle.

Les taux de saignements majeurs (2,4 % vs. 1.6 %, p=0,44) ou mineurs (4,8 % contre 6,2 %, p=0,4) selon la classification TIMI n'étaient pas significativement différents entre la dose de 25 microgrammes/kg d'AGRASTAT et la dose standard d'abciximab, qui étaient comparées dans l'étude MULTISTRATEGY.

En se basant sur une évaluation des complications hémorragiques rapportées dans une méta-analyse (n=4076 patients SCA), le bolus de 25 microgrammes/kg d'AGRASTAT n'augmente pas significativement le nombre de saignements majeurs ou de thrombocytopénies, quand il est comparé au placebo. Les résultats des études individuelles

comparant le bolus de 25 microgrammes/kg d'AGRASTAT à l'abciximab, ne montrent pas de différence significative des saignements majeurs entre les deux traitements.

Thrombocytopénie

Une chute brutale de la numération plaquettaire ou une thrombopénie est apparue plus fréquemment au cours du traitement par AGRASTAT que dans le groupe placebo. Ces diminutions ont été réversibles après l'arrêt d'AGRASTAT. Des diminutions aiguës et sévères des plaquettes (numération plaquettaire < 20 000/mm³) ont été observées chez des patients sans antécédent de thrombopénie lors de ré-administration des antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa, et pouvaient être associées à des frissons, une légère fièvre ou des complications hémorragiques.

L'analyse des études comparant le bolus de 25 microgrammes/kg par rapport à l'abciximab a montré une réduction significative du nombre de thrombocytopénie avec l'AGRASTAT (0,45% vs. 1,7% ; OR=0,31 ; p=0,004). »

08.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a soumis plusieurs registres sur l'utilisation notamment du tirofiban chez des patients atteints d'IDM ST+ :

- Le rapport d'une étude non publiée, basée sur le registre CARDIO-ARSIF réalisé en Ile de France²⁷, entre 2007 et 2010 dont l'objectif était d'analyser les ICP primaires chez des patients en phase aiguë IDM ST+ de moins de 24h, traités avec des GPIIb/IIIa ; Aucune donnée n'est disponible sur le tirofiban isolément des autres GPIIb/IIIa.
- Le rapport d'une étude non publiée, basée sur la cohorte ALKK-ICP, en Allemagne²⁸, réalisée entre 2005 et 2011 dont l'objectif était d'analyser l'efficacité et la tolérance des GPIIb/IIIa en routine en termes de mortalité chez 36 360 patients traités par une ICP pour un infarctus aigu du myocarde ST+ ; une analyse en sous-groupe sur le tirofiban, exploratoire, est présentée ci-après ;
- La publication d'une étude observationnelle, basée sur une cohorte réalisée au Royaume-Uni²⁹, dont l'objectif était de comparer l'utilisation du tirofiban ou de l'abciximab chez les patients présentant un IDM ST+ subissant une ICP percutanée avec un suivi de 30 jours en termes de mortalité toutes causes, avec un appariement du score de propension. Au total, 942 patients étaient sous tirofiban et 942 sous abciximab.
- La publication d'une étude basée sur une cohorte de patients avec un IDM ST+ dans un centre d'ICP, aux Pays-Bas³⁰, réalisée entre 2004 et 2009 dont l'objectif était de comparer l'efficacité du tirofiban en pré-traitement par rapport à un traitement de sauvetage.
- La publication d'une étude basée sur la cohorte d'un centre d'ICP en Serbie³¹, réalisée entre 2007 et 2012 dont l'objectif était d'analyser l'efficacité et la tolérance du tirofiban à court et long terme en termes de mortalité toutes causes, infarctus non fatal, AVC non fatal, et revascularisation. Au total, 2 995 patients ont été inclus.

L'interprétation de ces résultats doit se faire au regard des limites méthodologiques d'une étude sur base de données, ils sont présentés à titre descriptif.

²⁷ CARDIO-ARSIF, Registry Report. 2013: dated January 2013

²⁸ ALKK, PCI Study Report. 2012: dated 31 August 2012

²⁹ Austin, D., et al., High-bolus dose tirofiban compared with abciximab in primary percutaneous coronary intervention: a propensity score-matched outcome study. *EuroIntervention*, 2015. 10(10): 1187-94

³⁰ Heestermaas, A.A., et al., A comparison between upfront high-dose tirofiban versus provisional use in the real-world of non-selected STEMI patients undergoing primary PCI: Insights from the Zwolle acute myocardial infarction registry. *Neth Heart J*, 2010. 18(12): 592-7

³¹ Mrdovic, I., et al., Efficacy and safety of tirofiban-supported primary percutaneous coronary intervention in patients pretreated with 600 mg clopidogrel: results of propensity analysis using the Clinical Center of Serbia STEMI Register. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014. 3(1): 56-66

► Registre ALKK ICP (Allemagne)

Il s'agit d'une étude observationnelle, non publiée, basée sur une cohorte en Allemagne (33 centres) qui a collecté des informations sur des ICP à l'hôpital afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs GPIIb/IIIa

Au total, 36 360 patients ont été traités par ICP pour un IDM ST+. Entre 2005 et 2011, 21 613 patients ont été inclus dans l'analyse. La majorité des patients atteints d'un IDM ST+ étaient traités avec un inhibiteur GPIIb/IIIa (avec une augmentation depuis 2007). Le tirofiban était la molécule la plus utilisée, avec une augmentation de l'eptifibatide depuis 2009.

Dans cette étude, les patients traités par tirofiban étaient plus jeunes, présentaient moins d'antécédents cardiaques que les patients sans inhibiteurs de GPIIb/IIIa.

Concernant l'analyse en sous-groupe sur le tirofiban, le taux de mortalité à l'hôpital était de 5,3% dans le groupe tirofiban et 6,7% dans le groupe sans inhibiteur de GPIIb/IIIa. Les complications hémorragiques étaient de 1,7% dans le groupe tirofiban et 2,1% dans le groupe sans inhibiteur de GPIIb/IIIa.

► Comparaison indirecte entre deux registres (Royaume-Uni)

Il s'agit d'une étude observationnelle, basée sur deux cohortes aux Royaume-Uni, utilisant des protocoles différents, l'un administrait du tirofiban et l'autre, de l'abciximab. Les données de chacun des registres ont été regroupées. Cette cohorte, basée sur l'appariement des coefficients de propension.

L'objectif de cette étude était d'analyser les résultats cliniques de patients IDM ST+ traités par le tirofiban à bolus haute dose (25 µg/kg bolus et 0,15 µg/kg/min perfusion d'entretien pendant 12 heures) par rapport à l'abciximab (0,25 mg/kg bolus suivi d'une perfusion de 0,125 mg/kg/min, jusqu'à un maximum de 10 mg/min, sur 12 heures) au moment d'une ICP primaire. Les traitements concomitants étaient de l'aspirine et du clopidogrel. Au total, au cours de la période d'étude (2003-2012), 1 473 patients IDM ST+ ont reçu du tirofiban pendant l'ICP et 2 641 ont été traités par l'abciximab. Après appariement, 1 884 patients ont été inclus dans l'analyse (942 dans chaque groupe apparié).

Les résultats observés sur le taux de mortalité entre les patients sous tirofiban et les patients sous abciximab ont suggéré :

- tirofiban 3,7% versus abciximab 3,2% ; HR 1,01 [IC 95% : 0,92, 1,10], à 30 jours ;
- tirofiban 9,4 % versus abciximab 9,3% ; HR 1,15 [IC 95% : 0,79, 1,67], à 3 ans ;

Il y a eu des complications telles que des thrombocytopénies (0,3 % dans le groupe tirofiban et 1,8% dans le groupe abciximab).

► Registre Zwolle (Pays-Bas)

Il s'agit d'une étude observationnelle (post-hoc), monocentrique, aux Pays-Bas sur les patients atteints d'un IDM ST+ entre 2004 et 2009, dont l'objectif était de comparer l'utilisation du tirofiban bolus haut dose avant l'angioplastie (gonflement du ballonnet) par rapport aux patients qui recevaient ou non du tirofiban après la première angioplastie à titre provisoire (*bailout*). Les critères de jugement étaient le flux TIMI initial du vaisseau lié à l'infarctus et la taille de l'infarctus enzymatique (initial et à 30 jours). Tous les patients étaient sous aspirine et clopidogrel à des doses différentes.

Au total, 2 701 patients ont été traités par une ICP et 2 679 patients ont été inclus dans l'analyse dont 885 (33%) patients ont reçu le tirofiban **en amont en routine**, 812 (45,3%) patients après l'angioplastie **en situation de sauvetage** (*bailout*) et 962 n'ont pas reçu de tirofiban. Tous les patients ont reçu de l'aspirine, de l'héparine et du clopidogrel.

La durée moyenne avant l'ICP était de 94 minutes avant l'angioplastie et de 37 minutes après l'angioplastie.

Une incidence plus faible de décès ou d'IM récidivant a été observée à 30 jours (3,3% avec tirofiban en amont versus 5,1% avec tirofiban provisoire). Des saignements TIMI majeurs à 30 jours ont été observés chez 2,9% de patients recevant le tirofiban initialement contre 3,4% de patients recevant le tirofiban en *bailout*.

► Registre STEMI (Serbie)

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, basée sur un registre en Serbie réalisée entre 2007 et 2012, incluant 2 995 patients, tous prétraités par l'aspirine et du clopidogrel. L'objectif était

d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration en peropératoire du tirofiban à court et à long terme. Cette cohorte, basée sur l'appariement des coefficients de propension, a inclus 1 143 patients ayant utilisé du tirofiban (38,2%). Ces patients étaient plus jeunes, étaient plus souvent des hommes, fumeurs, avec plus d'antécédents de revascularisation, et une pression artérielle plus basse. Au total, 923 patients traités par le tirofiban ont été comparés avec 923 patients non traités par un inhibiteur GPIIb/IIIa. Une amélioration du critère d'évaluation composite (événements cardiovasculaires majeurs, les décès toutes causes, les infarctus non fatals, les AVC non fatals, et les revascularisations) a été suggérée dans le groupe tirofiban après 30 jours (OR 0,72 [IC à 95% : 0,53, 0,97]) et après 1 an (OR 0,74 [IC à 95% : 0,57, 0,96]).

L'administration du tirofiban a été associée à une augmentation du risque d'hémorragie non majeurs. A noter que l'exclusion des patients avec un choc cardiogénique a contribué à exclure une partie des patients à haut risque.

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription d'AGRASTAT (tirofiban) dans l'extension d'indication de réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée.

L'évaluation repose principalement sur les données de 2 études cliniques de phase III, comparatives, multicentriques. Le laboratoire a de plus fourni une méta-analyse de comparaison directe assortie de limites méthodologiques ne permettant pas de tirer de conclusion formelle sur l'efficacité ou la tolérance du tirofiban versus les autres GPIIb/IIIa.

► Efficacité

L'étude ON-TIME 2, multicentrique, prospective, randomisée, comparative, a évalué l'effet de l'administration précoce d'un bolus de 25 microgrammes/kg d'AGRASTAT (tirofiban) chez des patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée primaire.

Tous les patients avaient préalablement reçu de l'aspirine, une dose de charge de 600 mg de clopidogrel et de l'héparine non fractionnée.

L'étude a été réalisée en deux phases : une phase pilote versus traitement standard sans tirofiban, en ouvert (n=414) et une phase plus large en double aveugle versus placebo (n=984), les deux ayant évalué l'ampleur de la déviation résiduelle du segment ST (critère de jugement principal).

En l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests (sur plusieurs critères sur la phase en ouvert, en double aveugle sur les données groupées de ces deux phases), ces résultats sont exploratoires.

Concernant le critère de jugement principal, dans la phase en ouvert arrêtée prématurément (sans atteindre le nombre de sujets nécessaire), la diminution de l'ampleur de la déviation résiduelle du segment ST dans le groupe tirofiban et dans le groupe traitement standard sans tirofiban a été de $3,9 \pm 6,5$ mm et $4,7 \pm 5,5$ mm respectivement.

A l'issue de la phase en double aveugle, la diminution de l'ampleur de la déviation résiduelle du segment ST, une heure après l'ICP a été respectivement de $3,6 \pm 4,7$ mm et de $4,8 \pm 6,2$ mm. A titre exploratoire (critère de jugement secondaire non hiérarchisé), le pourcentage de patients décédé ou ayant eu une récurrence d'IDM, revascularisation urgente du vaisseau cible, ou *bail-out* à 30 jours a été de 26 % dans le groupe tirofiban et de 32,9 % dans le groupe placebo à l'issue de la phase en double aveugle.

Une analyse groupée des données des deux phases a été pré-spécifiée (n=1 389) pour comparer l'effet d'un bolus de 25 microgrammes/kg au groupe placebo/absence de tirofiban, avec comme critère primaire le taux d'événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) à 30 jours (décès, infarctus du myocarde récurrent et revascularisation urgente du vaisseau cible).

Dans cette analyse groupée le taux de MACE à 30 jours a été de 5,8 % dans le groupe tirofiban et de 8,6 % dans le groupe placebo/absence de tirofiban.

L'étude de non-infériorité MULTISTRATEGY, multicentrique, réalisée en ouvert, utilisant un plan factoriel de randomisation 2x2, a comparé le tirofiban (n=372) à l'abciximab (n=372), en association à un stent actif ou un stent nu. A noter que le rapport de cette étude n'a pas été fourni, les résultats de la publication sont donc pris en compte.

Le tirofiban (en bolus de 25 microgrammes/kg, suivi par une perfusion à 0,15 microgramme/kg/minute en continu pendant 18 à 24 heures) ou l'abciximab (bolus de 0,25 mg/kg, suivi par une perfusion de 12 heures à 0,125 microgramme/kg/minute) ont été instaurés, avant l'insertion du stent, préalablement à une angioplastie primaire. Tous les patients ont reçu de l'héparine non fractionnée, de l'aspirine et du clopidogrel.

La non-infériorité d'AGRASTAT (tirofiban) par rapport à l'abciximab était évaluée sur un critère intermédiaire, la résolution cumulative du segment ST, selon la proportion de patients chez lesquels on observait une diminution de plus de 50 % de l'élévation du segment ST dans les 90 minutes après la dernière inflation de ballonnet (critère de jugement principal). En intention de traiter, le pourcentage de patients présentant une diminution d'au moins 50 % de l'élévation du segment ST était de 85,3 % dans le groupe tirofiban et 83,6 % dans le groupe abciximab, avec un risque relatif de 1,020 (IC 97,5 % = [0,958-1,086] ; p<0,001). Ces résultats étaient similaires dans la population Per Protocole, démontrant la non-infériorité du tirofiban par rapport à l'abciximab, avec une marge acceptée de non-infériorité de 11 %.

A noter que le rapport d'étude clinique n'était pas disponible pour cette étude, ne permettant pas de lever les incertitudes méthodologiques existantes.

► Tolérance

Le profil de tolérance observé dans la population des études de phase III a été globalement similaire à celui déjà connu. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le tirofiban dans les deux études ont été des hémorragies et des thrombocytopénies.

La méta-analyse de Valgimigli et al a suggéré un surrisque d'hémorragies mineures et majeures et de thrombopénie par rapport au placebo et un surrisque des hémorragies majeures (1,24 [0,78 ; 1,98]) par rapport à l'abciximab, les résultats de cette méta-analyse étant toutefois considérés comme exploratoires.

D'après le RCP d'AGRASTAT (tirofiban), en utilisation concomitante avec l'héparine, l'aspirine et d'autres agents antiplaquettaires, les principaux effets indésirables étaient les saignements, généralement muco-cutanées mineurs ou mineurs au site de ponction.

► Discussion

L'efficacité du tirofiban a été évaluée versus placebo ou absence de tirofiban chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée, notamment sur un critère composite comportant le taux de mortalité, d'infarctus récidivant ou de revascularisation des vaisseaux cibles urgentes à 30 jours de suivi à l'issue d'une analyse groupée de l'étude On Time 2.

Cette étude, exploratoire, ne permet pas de tirer de conclusion formelle sur l'efficacité du tirofiban.

La non-infériorité du tirofiban par rapport à l'abciximab a été démontrée dans une deuxième étude, seulement sur un critère intermédiaire : la résolution cumulative du segment ST (proportion de patients chez lesquels on observait une diminution de plus de 50 % de l'élévation du segment ST). L'absence de rapport clinique disponible pour cette étude ne permet toutefois pas de lever les incertitudes sur les éléments méthodologiques.

La Commission regrette donc qu'aucun essai clinique n'ait démontré l'efficacité du tirofiban par rapport au placebo ou à un comparateur actif avec un bon niveau de preuve et sur un critère de jugement cliniquement pertinent, que ce soit en routine et en préhospitalier.

La Commission regrette également :

- l'absence de donnée d'efficacité disponible quant à une association avec les deux autres P2Y12, prasugrel et ticagrelor ;
- que par rapport au besoin identifié, les données sont limitées chez les patients devant subir une intervention coronaire primaire considérés à haut risque ; la Commission souligne l'intérêt potentiel d'AGRASTAT (tirofiban) dans les situations de sauvetage qui n'est, à ce jour, pas démontré avec un niveau de preuve suffisant et qui n'est pas précisément couvert par l'AMM.

Compte tenu des données d'efficacité très limitées et de tolérance et des doutes sur leur transposabilité, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact d'AGRASTAT (tirofiban) sur l'organisation des soins. En conséquence, AGRASAT (tirofiban) solution pour perfusion n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

08.6 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou envisagée.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée dépend de la situation clinique, notamment du délai d'évolution de l'infarctus. L'organisation en urgence de la prise en charge et des transports vise à la réalisation d'un geste de reperfusion dans les 1ères heures.

Le choix du traitement dépend du risque d'ischémie, d'hémorragie et du délai écoulé entre le début des symptômes et la durée nécessaire pour transférer le patient vers un hôpital équipé d'une salle de cathétérisme. Le traitement se fait soit par fibrinolyse IV si le temps estimé est supérieur à 2h soit par angioplastie primaire si le délai le permet.

D'après les dernières recommandations européennes, en cas de syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST subissant une ICP, les patients doivent recevoir, le plus rapidement possible de l'aspirine et un inhibiteur du récepteur P2Y12, prasugrel ou ticagrelor ou clopidogrel, par voie orale. Le cangrelor en injectable peut être considéré chez des patients naïfs d'inhibiteurs P2Y12 et chez qui la forme orale n'est pas possible.

Selon les recommandations européennes, les inhibiteurs du GP IIb/IIIa peuvent être une option en cours d'ICP dans des situations de sauvetage c'est-à-dire en cas d'occlusion persistance, de thrombus volumineux ou de complication thrombotique, ainsi qu'en cas d'ICP primaire chez les patients qui n'ont pas pu être prétraités par des inhibiteurs de P2Y12.

Un traitement anticoagulant doit être associé au traitement antiplaquettaire, il s'agit, en 1^{ère} intention, d'une héparine non fractionnée, ou de la bivalirudine ou de l'énoxaparine, en alternative.

Place d'AGRASTAT (tirofiban) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- du manque de robustesse des données issues d'une étude comparative versus placebo ou l'absence de tirofiban et dont l'objectif était de démontrer l'efficacité d'AGRASTAT (tirofiban) en routine et en préhospitalier, en termes de réduction de la morbi-mortalité ;
- de la non-infériorité démontrée du tirofiban par rapport à l'abciximab mais uniquement sur un critère intermédiaire et sans possibilité de lever les doutes sur la méthodologie de cette étude en l'absence de rapport clinique ;
- de l'absence de donnée permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement ;

la Commission considère qu'AGRASTAT (tirofiban) n'a pas de place pour réduire le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée.

La Commission souligne l'intérêt potentiel d'AGRASTAT (tirofiban) dans les situations de sauvetage qui n'est, à ce jour, pas démontré avec un niveau de preuve suffisant et qui n'est pas précisément couvert par l'AMM.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Les syndromes coronaires aigus de type ST+ sont des situations cliniques graves qui engagent le pronostic vital.

► AGRASTAT (tirofiban) est un traitement à visée préventive du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.

► Compte tenu :

- de l'absence de données de bon niveau de preuve démontrant une efficacité du tirofiban en routine ou en préhospitalier, versus placebo / l'absence de tirofiban / ou un comparateur actif, en termes de réduction de la morbi-mortalité ;
- du profil de tolérance connu et confirmé dans ces études, et marqué par des hémorragies et des thrombocytopénies,
- de l'absence de donnée permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement,

le rapport efficacité/effet indésirables de AGRASTAT (tirofiban), est mal établi.

► Il existe des alternatives disponibles en France chez les patients atteints de SCA ST+ subissant une ICP (cf. chapitre des comparateurs cliniquement pertinent).

► AGRASTAT (tirofiban) n'a pas de place dans la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité des syndromes coronaires aigus,
- de leur prévalence élevée,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse d'AGRASTAT (tirofiban) au besoin médical identifié (notamment par l'absence de démonstration robuste d'un bénéfice apporté en termes de réduction des événements ischémiques, versus placebo ou comparateur actif),
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ ou de vie du patient, en l'absence de donnée de qualité de vie a posteriori,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

AGRASTAT (tirofiban) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AGRASTAT (tirofiban) est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication dans la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques d'AGRASTAT (tirofiban).

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 10 juin 2020 Date d'adoption : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	AGRASTAT 50 microgrammes/ml, <u>solution pour perfusion</u> 1 poche de 250 ml (CIP : 34009 563 232 5 8) AGRASTAT 250 microgrammes/ml, <u>solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 50 ml en verre (CIP : 34009 562 167 5 8)
Demandeur	CORREVIO
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 30/07/1999 Etat membre de référence : Allemagne (DE/H/141/001/MR) Extension d'indication : 24/12/2013 AGRASTAT (tirofiban) ne fait pas l'objet d'un PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique.
Code ATC	B Système cardiovasculaire B01A Agents antithrombotiques B01AC Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine B01AC17 Tirofiban

Figure 1 : Recommandations ESC 2017 - Stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'IDM ST+ subissant une PCI primaire

