



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 juin 2008

ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml solution injectable, en seringue pré-remplie.
B/10 : CIP : 563 619-7

Laboratoire GlaxoSmithKline

Fondaparinux sodique

Liste I

Date de l'AMM initiale : 21 mars 2002

(procédure d'enregistrement européenne centralisée)

Rectificatif AMM de l'extension d'indication : 29 août 2007

Motif de la demande : **inscription Collectivités**, dans l'extension d'indication :
« Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) ».

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

Fondaparinux sodique¹

1.2. Indications

« - Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou ».

- « Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer (voir rubrique 5.1) ».

- « Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'évènements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës ».

- « Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion ».

- « **Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée (cf. Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacodynamie) ».**

1.3. Posologie dans le traitement de l'angor instable/de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) : solution injectable à 2,5 mg/0,5 ml

La posologie recommandée du fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrés par injection sous-cutanée profonde. Le traitement est débuté le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours au maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme.

Patient pris en charge par une intervention coronaire percutanée (ICP ou angioplastie)

Conformément au RCP (Mises en garde/précautions d'emploi du RCP en rapport avec le risque de thrombus sur cathéter guidé) :

- En cas d'ICP primaire chez les patients ayant un IDM ST+, l'utilisation de fondaparinux avant et pendant l'ICP n'est pas recommandée. De la même manière, chez les patients ayant un AI/IDM ST- avec une affection mettant en jeu le pronostic vital qui requiert une revascularisation urgente, l'utilisation de fondaparinux avant et pendant l'ICP n'est pas recommandée. Ces patients sont ceux ayant un angor réfractaire ou récurrent associé à une déviation dynamique du segment ST, à une insuffisance cardiaque, à des troubles majeurs du rythme mettant en jeu le pronostic vital ou à une instabilité hémodynamique.

- En cas d'ICP non primaire (patients AI/IDM ST- et IDM ST+) : l'utilisation de fondaparinux comme unique anticoagulant pendant l'ICP n'est pas recommandée.

¹ A la dose de 2,5 mg, le fondaparinux ne modifie pas les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), l'« activated clotting time» ou temps de coagulation activé (ACT) ou le taux de prothrombine (TP) /International Normalised Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. Il n'existe pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine.

Une héparine non fractionnée (HNF) sera administrée, conformément aux pratiques cliniques locales, pendant l'ICP, en tenant compte du risque potentiel de saignement du patient incluant le temps écoulé depuis la dernière injection de fondaparinux.

Les données sur l'utilisation de l'HNF au cours d'ICP non primaire chez les patients traités par fondaparinux sont limitées.

- Chez les patients ayant bénéficié d'une ICP non primaire 6 à 24 heures après la dernière injection de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 8 000 UI et l'incidence de saignements majeurs a été de 2 % (2/98).

- Chez les patients ayant bénéficié d'une ICP < 6 heures après la dernière injection de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 5 000 UI et l'incidence de saignements majeurs a été de 4,1 % (2/49).

Le moment auquel l'injection sous-cutanée de fondaparinux devra être recommencée après retrait du cathéter relève du jugement du clinicien. Dans l'étude clinique pivot AI/IDM ST-, le traitement par fondaparinux n'a pas été repris avant 2 heures après retrait du cathéter.

Situations particulières

Insuffisance rénale : l'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale.

Le fondaparinux ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min.

Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 20 ml/min, lorsque le médicament est administré pour le traitement d'un syndrome coronaire aigu. Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min ont un risque hémorragique accru et seront traités avec précaution.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 30 ml/min, les données disponibles sur l'utilisation du fondaparinux à la dose de 2,5 mg une fois par jour en ce qui concerne le traitement des AI/IDM ST- et IDM ST+ sont limitées. Par conséquent, il incombe au médecin d'évaluer si le bénéfice attendu du traitement est supérieur au risque encouru.

Sujets âgés : les sujets âgés ont un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux. Chez ces patients, le fondaparinux est à utiliser avec précaution.

Sujets de faible poids : les patients d'un poids inférieur à 50 kg ont un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux décroît avec la diminution du poids. Chez ces patients, le fondaparinux est à utiliser avec précaution.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC (2007) :

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01A	Antithrombotiques
B01AX	Autres médicaments antithrombotiques
B01AX05	Fondaparinux

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

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

Indication AMM : traitement de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë.

Posologie : Cette héparine doit être administrée par voie sous-cutanée.

On peut administrer en même temps que la première injection sous-cutanée, un bolus de 50 à 100 UI/kg d'héparine IV, par voie intraveineuse directe, pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace.

La dose initiale est de 500 UI/kg par 24 h par voie sous-cutanée, répartie en deux (toutes les 12) ou trois (toutes les 8 h) injections par jour, en fonction du volume à injecter. En effet, l'injection par voie sous-cutanée d'un volume supérieur à 0,6 ml pourrait diminuer la résorption de l'héparine. La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique.

- Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

- daltéparine : FRAGMINE

Indication AMM : traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine (solutions injectables à 7500 UI anti-Xa/0,75 ml et à 10 000 UI anti-Xa/1 ml)

Posologie : La daltéparine sodique est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de 120 UI anti-Xa/kg chacune, avec une dose maximale de 10 000 UI par injection, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg). La durée recommandée de traitement est de 6 jours environ jusqu'à stabilisation clinique.

Si un traitement thrombolytique s'avère nécessaire, en l'absence de données cliniques sur l'administration conjointe de daltéparine et de thrombolytique, il est recommandé d'interrompre le traitement par la daltéparine et de prendre en charge ce patient de façon habituelle..

- énoxaparine : LOVENOX

Indication AMM : traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine (Solution injectable à 6000 UI anti-Xa/0,6 ml, 8000 UI anti-Xa/0,8 ml, 10 000 UI anti-Xa/1 ml et 30 000 UI anti-Xa/3 ml).

(Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire).

Posologie : L'énoxaparine est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de 100 UI anti-Xa/kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg). La durée recommandée de traitement est de 2 à 8 jours environ, jusqu'à stabilisation clinique.

- nadroparine : FRAXIPARINE

Indication AMM : Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.

Posologie : la nadroparine sera administrée en deux injections SC par jour (espacées de 12 heures), de 86 UI anti-Xa/kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg). La dose initiale doit être administrée sous la forme d'un bolus IV et d'une injection SC de 86 UI anti-Xa/kg.

La durée recommandée de traitement est de 6 jours environ jusqu'à stabilisation clinique, avec une posologie ajustée au poids corporel.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 Antiagrégants plaquettaires, dont aspirine (75 à 325 mg/j), clopidogrel : PLAVIX (75 mg/j) :

PLAVIX

- Indication : prévention des événements liés à l'athérombose :

- Chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.
- Chez les patients souffrant d'un syndrome coronaire aigu : syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS).
- 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.

2.3.2 Antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa

- eptifibatide : INTEGRILIN

Indication en association avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée : prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques. Les patients les plus susceptibles de tirer un bénéfice du traitement sont ceux ayant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 à 4 premiers jours après la survenue des symptômes angineux, par exemple ceux susceptibles de subir une ICP précoce (intervention coronarienne percutanée).

- tirofiban : AGRASTAT

Indication préconisée en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée : 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 sont ceux qui ont un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 à 4 jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de subir une angioplastie coronaire précoce.

- abciximab : REOPRO

Indication : Réopro est indiqué, en complément de l'administration d'héparine et d'aspirine, dans :

- Intervention coronarienne percutanée :

- Prévention des complications cardiaques ischémiques chez les patients qui font l'objet d'une intervention coronarienne percutanée (angioplastie à ballonnet, athérectomie et pose d'un stent).

- 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.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Introduction

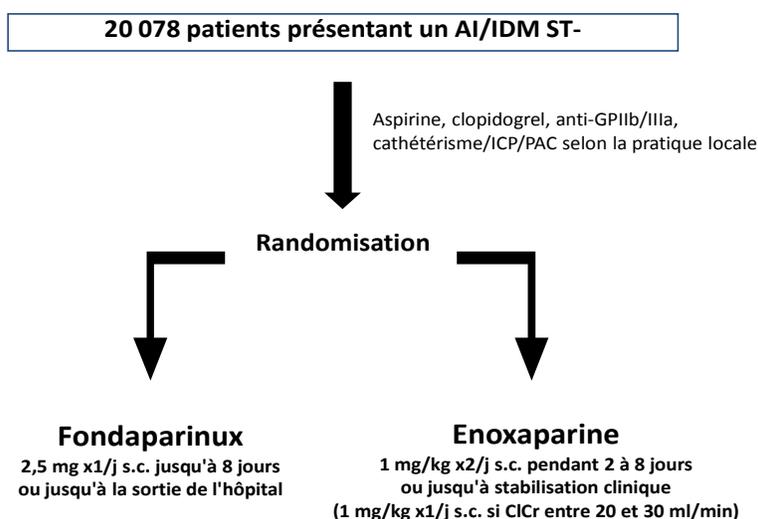
L'octroi de l'A.M.M au fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) dans le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée, repose sur les résultats d'une seule étude clinique comparative dite « OASIS-5 ».

3.1 Résumé de l'Etude OASIS 5

Objectif principal : tester à J9 la non-infériorité et la supériorité du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) sur la prévention des décès et des événements ischémiques chez des patients ayant un AI/IDM ST- selon les pratiques habituelles.

Méthodologie

Schéma de l'étude OASIS-5



Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été basé sur une approche de non-infériorité. L'étude devait être arrêtée dès la survenue du premier événement du critère composite chez 1 414 patients. L'estimation de 16 000 patients à inclure était basée sur une incidence globale d'événements du critère principal d'efficacité de 8%. Cependant, l'incidence globale observée lors d'une analyse intermédiaire (à l'insu des groupes de traitement) a été de 6,2 % donc inférieure à l'estimation attendue. Un amendement au protocole a été effectué afin :

- d'inclure une population à risque plus élevé de complications : les patients de moins de 60 ans devaient avoir des modifications électriques et des marqueurs biologiques compatibles avec une ischémie myocardique (amendement n°2 du 6 janvier 2004).
- d'augmenter à 20 000 le nombre des patients.

Discussion du choix du seuil de non-infériorité

La borne de non-infériorité a été fixée à 1,185 sur la base des résultats d'une méta-analyse (Eikelboom, 2000) ayant démontré que le risque de décès ou d'IDM était réduit de moitié par les héparines (HNF/HBPM) **par rapport à un placebo** (ou pas de traitement) chez des

patients traités par aspirine (odds ratio : 0,53 ; IC95% : 0,38-0,73). Inversement, l'augmentation du risque en l'absence de traitement comparativement à l'utilisation de l'HNF/HBPM correspond à un OR de 1,89 (IC 95% : **1,37**-2,63) et la borne de non-infériorité a été choisie en conséquence à 1,185 (1,37/2).

L'application de cette borne de non-infériorité dérivée du critère composite "décès/IDM" au critère composite "décès/IDM/IR" a reposé sur les résultats de l'étude FRISC I (FRagmin during Instability in Coronary Artery Disease [FRISC] study group, 1996), retenue dans la méta-analyse. Dans cette étude, l'impact du traitement actif par rapport au placebo a été comparable sur le critère "décès/IDM" (Risque Relatif [RR] : 0,37 ; IC95% : 0,20-0,68) et sur le critère "décès/IDM/revascularisation pour ischémie réfractaire/récurrente" (RR : 0,38 ; IC95% : 0,22-0,66).

Critères d'inclusion :

- Hospitalisation avec une symptomatologie évoquant un angor instable (AI) ou un sous-décalage de ST et pouvoir être inclus et randomisé dans les 24 heures ;
- Avoir au moins deux des trois critères suivants :
 - a. âge de plus de 60 ans
 - b. troponine T ou I ou CPK-MB supérieure à la limite supérieure de la normale du centre.
 - c. modifications électriques compatibles avec une ischémie myocardique, c'est-à-dire sous-décalage de ST d'au moins 1 mm dans deux dérivations contiguës ou inversion de l'onde T de plus de 3 mm ou modification dynamique du segment ST ou sus-décalage transitoire du segment ST

Critères de non-inclusion : notamment une insuffisance rénale sévère.

Traitements évalués :

- fondaparinux : 2,5 mg voie s.c. x1/j pendant 8 jours ou jusqu'à sortie de l'hôpital
- énoxaparine : 1 mg/kg voie s.c. x2/j pendant 8 jours ou jusqu'à sortie de l'hôpital

En cas d'insuffisance rénale et pour une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 30 ml/min, la posologie d'énoxaparine devait être réduite à 1 inj. S.C/j ou administrée 1 jour sur deux. La posologie du fondaparinux n'a pas été modifiée.

Autres traitements reçus :

- Tous les patients devaient recevoir de l'aspirine.
- Les patients ont été pris en charge selon les pratiques habituelles des centres.
En particulier, les patients pouvaient bénéficier d'une angioplastie coronaire après le début du traitement à l'étude, pour l'une des raisons suivantes :
 - 1) pratique habituelle du centre
 - 2) situation clinique le nécessitant
 - 3) ischémie réfractaire.

- Traitements reçus en cas de stratégie invasive :

En cas d'angioplastie pendant la période de traitement :

- pré-traitement par aspirine et par clopidogrel au moins 6 heures avant la procédure.
- les patients devaient recevoir en double-insu, double-placebo :
 - > soit un bolus i.v. de fondaparinux 2,5 mg **ou de 5 mg** pour les patients du groupe fondaparinux selon le moment de réalisation de l'angioplastie,
 - > soit une HNF pour les patients du groupe énoxaparine, avec une posologie fonction de l'heure de la dernière injection s.c. du produit à l'étude et de l'utilisation éventuelle d'anti-GP IIb/IIIa :

Modalités de traitement en cas d'angioplastie (ICP) dans OASIS-5

fondaparinux 2,5 mg	Enoxaparine
Délai entre la dernière injection s.c. du traitement à l'étude et l'ICP	
ICP moins de 6 heures après l'injection¹ - Pas d'injection i.v. si anti-GP IIb/IIIa - fondaparinux 2,5 mg i.v. si pas d'anti-GPIIb/IIIa	ICP moins de 6 heures après l'injection - Pas d'injection i.v. si anti-GP IIb/IIIa - fondaparinux placebo si pas d'anti-GPIIb/IIIa
ICP entre 6 et 12 heures après l'injection - fondaparinux 2,5 mg i.v. + placebo HNF si anti-GPIIb/IIIa - fondaparinux 5,0 mg i.v. + placebo HNF si pas d'anti-GPIIb/IIIa	ICP entre 6 et 12 heures après l'injection - HNF 65 U/kg i.v. + fondaparinux placebo si anti-GPIIb/IIIa - HNF 100 U/kg i.v. + fondaparinux placebo si pas d'anti-GPIIb/IIIa

¹Si la dernière administration du traitement à l'étude avait consisté en une injection unique (c'est-à-dire une injection de placebo d'énoxaparine), les patients devaient recevoir un injection i.v. de fondaparinux 2,5 mg en cas d'utilisation d'un anti-GP IIb/IIIa et 5,0 mg en cas de non-utilisation d'un anti-GP IIb/IIIa.

Puis, la poursuite du traitement à l'étude après l'angioplastie a été laissée à l'appréciation de l'investigateur.

- En cas de pontage aorto-coronaire (PAC), le traitement à l'étude devait dans la mesure du possible être interrompu 24 heures avant l'intervention et repris 48 heures après.

Critère principal de jugement : survenue du premier événement parmi les événements du critère composite regroupant décès/IDM/ischémie réfractaire(IR) jusqu'à J9 inclus.

Critères secondaires, dont :

- critères d'efficacité jusqu'à J14, J30, J90, J180 inclus:
 - . survenue du premier événement parmi les événements du critère composite regroupant décès/IDM/IR ;
 - . survenue du premier événement parmi les événements du critère composite regroupant décès/IDM ;
 - . survenue d'un décès, d'un IDM, ou d'une IR (considérés séparément).
- critères de tolérance :
 - incidence des événements hémorragiques majeurs² jusqu'à J9 inclus.
 - chez les patients ayant eu une angioplastie, les événements suivants ont été en outre recherchés :
 - . complications au site d'accès vasculaire (pseudo-anévrisme nécessitant un geste chirurgical, hématome, fistule artério-veineuse, ...).
 - . occlusion aiguë de l'artère coronaire, apparition d'un thrombus angiographique, phénomène de "no-reflow", dissection, perforation.

Résultats de l'étude OASIS-5

Les patients ont été suivis pendant un minimum de 90 jours et un maximum de 180 jours.

Populations évaluées :

- 20 078 patients ont été randomisés : 10 057 dans le groupe fondaparinux et 10 021 dans le groupe énoxaparine.
- La moyenne d'âge des patients était de 67 ans ; environ 60 % étant âgés d'au moins 65 ans.
- Près de 40 % des patients avaient une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min) et 17 % une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min).

Modalités de la prise en charge :

² Une hémorragie a été définie comme majeure s'il s'agissait d'une hémorragie patente avec présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes : fatale, intracrânienne symptomatique, rétropéritonéal, intra-oculaire associée à une perte significative de la vision, nécessitant une intervention chirurgicale, associée à une chute de l'hémoglobine avec transfusion sanguine de plus de 3 g/dl, associée à une transfusion de plus de deux unités.

- Au total, 70% des patients ont été inclus dans un centre disposant d'un plateau technique de cathétérisme cardiaque.
- Tous les patients ont reçu le traitement médical standard pour l'AI/IDM ST- ; parmi eux plus de 63% ont eu une coronarographie, 1/3 (34 %) ont eu une angioplastie et 9% un pontage aorto-coronarien.

Les interventions reçues pendant l'hospitalisation ont été comparables entre les deux groupes de traitement :

Interventions reçues pendant l'hospitalisation dans OASIS-5 (population des patients randomisés)

	fondaparinux (n=10 057)	Enoxaparine (n=10 021)
Interventions, n (%)		
Coronarographie	6390 (63,5)	6325 (63,1)
ICP	3454 (34,3)	3435 (34,3)
PAC	965 (9,6)	897 (9,0)
Thrombolyse	28 (0,3)	25 (0,2)
Contre-pulsion aortique	154 (1,5)	141 (1,4)

Médicaments reçus pendant l'hospitalisation, notamment :

- La majorité des patients (97,5%) a été traitée par aspirine ; plus de 70% d'entre eux ont eu une thiénopyridine (clopidogrel dans 63% des cas ou ticlopidine), moins de 20% un anti-GP IIb/IIIa.

- près de 20% ont reçu une HBPM.

Les deux groupes étaient comparables quant à l'utilisation de ces médicaments pendant l'hospitalisation.

Note. Les traitements prescrits à la sortie de l'hôpital ont été comparables entre les deux groupes (notamment les interventions coronaires). Les thiénopyridines ont été prescrites chez près de 40% des patients à J180.

Caractéristiques cliniques (gravité) des patients d'OASIS-5

Soixante seize pour cent (76,0%) des patients étaient âgés d'au moins 60 ans ; 80,4% avaient une modification dynamique du segment ST ou de l'onde T ; 70,6% une élévation enzymatique (troponine T ou I ou CPK-MB), plus de 80% des patients (16 241/19 993) ayant au moins deux des trois critères qualifiants pour être inclus.

Cette population est à risque de complications ischémiques intermédiaire à élevé et a les caractéristiques d'une population éligible pour une prise en charge invasive précoce (<72 heures).

Commentaires

La prise en charge des patients ayant un syndrome coronaire aigu sans sous-décalage du segment SCA ST (SCA ST-) dépend de l'urgence clinique : les patients dont le pronostic vital immédiat est engagé relèvent d'une reperfusion coronaire (angioplastie ou pontage aorto-coronarien) en urgence (dans les 120 minutes). Ceux dont la situation clinique est stable mais avec un risque élevé de décès ou de complications ischémiques relèvent aussi d'une prise en charge invasive, mais faite dans les 24 à 72 heures (selon les recommandations cliniques). Les autres ne sont traités que par traitement médicamenteux.

Il apparaît les patients pris en charge de façon invasive l'ont été pour la majorité de façon précoce avant la 72^{ème} heure pour 70,1% (8919/12715) des patients bénéficiant d'une coronarographie et pour 61,8% (4254/6889) de ceux bénéficiant d'une ICP.

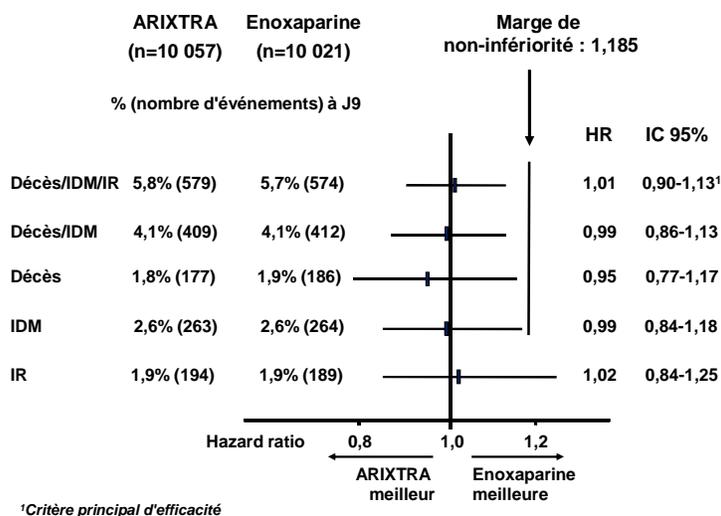
Résultats d'efficacité

Note. Un suivi des patients à 90 jours a été effectué pour 90% d'entre eux ; près de 80% ont été suivis pendant 6 mois. Le statut des patients en termes de décès ou survie est connu chez 99,9% des patients.

La durée moyenne de traitement a été de 5,5 jours dans le groupe fondaparinux et de 5,2 jours dans le groupe énoxaparine.

Critère principal

OASIS-5 – Résultats d'efficacité à J9

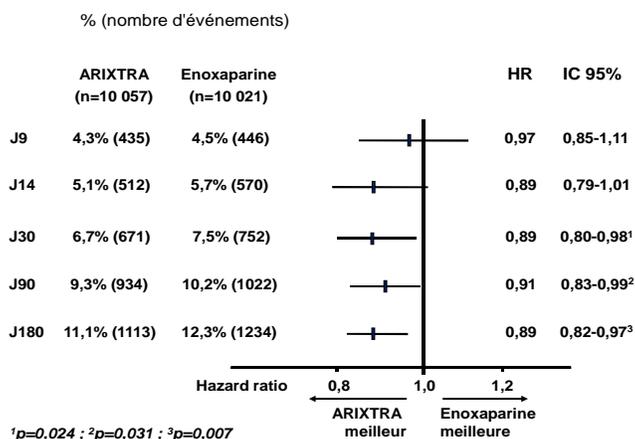


Sur le critère de jugement composite regroupant décès toute cause, infarctus du myocarde (IDM) et ischémie réfractaire, la non-infériorité du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) a été démontrée par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) (selon l'analyse *per protocole* et en intention de traiter) dans les 9 jours suivant la randomisation.

Critères secondaires :

- Incidence des événements du critère composite jusqu'à 180 jours :

OASIS-5 – Risque de "décès/IDM/AVC" jusqu'à J180



- Au 30ème jour, l'incidence des décès a été de 3,5 % dans le groupe énoxaparine et de 2,9 % dans le groupe fondaparinux (risque relatif : 0,83 ; IC 95 % : 0,71 - 0,97 ; p = 0,02). Aucune différence n'a été mise en évidence au 14^{ème} jour (risque relatif : 0,87 ; IC 95 % : 0,72 - 1,04).

Commentaire : l'analyse de la mortalité après J9 doit être interprétée avec prudence : ce n'est pas le critère de jugement mais un critère secondaire ayant fait l'objet de quatre tests (J9, J30, J 90 et J180). La réduction de la mortalité n'a pas été mentionnée dans l'indication (Cf. scientific discussion - EPAR).

- Les incidences d'IDM et d'ischémie réfractaire n'ont pas été statistiquement différentes entre les groupes traités par fondaparinux et énoxaparine.

Bénéfice clinique net

Il a été estimé à l'aide des critères composites suivants jusqu'à J9, J14, J30, J90, J180 :

- survenue du premier événement parmi les événements du critère regroupant décès/IDM/IR/hémorragie majeure.
- survenue du premier événement parmi les événements du critère regroupant décès/IDM/hémorragie majeure.

Compte tenu de l'hétérogénéité de la population évaluée (risque de décès, risque hémorragique, modalités de prise en charge et exclusion des patients pris en charge immédiatement par ICP), l'interprétation des résultats sur ces deux critères est peu pertinente.

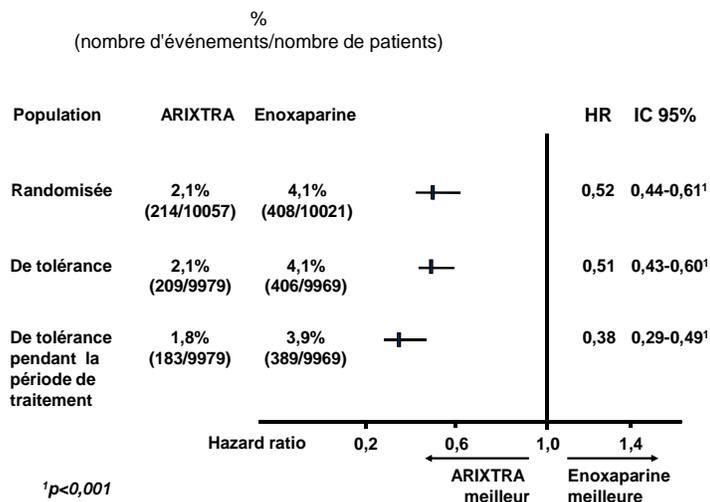
3.2 Survenue des effets indésirables

3.2.1 Données de l'étude OASIS-5

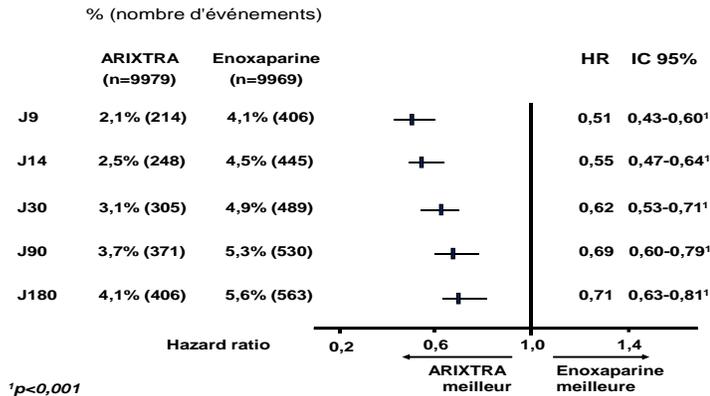
Dans les syndromes coronaires aigus, 10 057 patients ont été traités par ARIXTRA pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST (SCA ST-).

Hémorragies : au 9ème jour, l'incidence des hémorragies majeures a été de 2,1% sous fondaparinux et de 4,1% sous énoxaparine (risque relatif : 0,52 ; IC 95 % : 0,44 - 0,61 ; p < 0,001).

OASIS-5 – Risque d'hémorragies majeures à J9



OASIS-5 – Risque d'hémorragies majeures jusqu'à J180 (population évaluable pour la tolérance)



Commentaires

Le risque hémorragique est accru chez les patients ayant été pris en charge de manière invasive. Dans cette étude, plus de 60% des patients ont eu une coronarographie, 34% une ICP et 10 % un PAC. Or, la voie d'abord radiale est susceptible de réduire le risque hémorragique par rapport à la voie fémorale. Il est donc justifié d'en tenir compte pour la lecture de ces résultats. Dans OASIS-5, une voie d'abord radiale a été utilisée chez environ 20% des patients bénéficiant d'une ICP. Les taux de survenue d'un événement du critère principal d'efficacité n'ont pas été différents selon la voie d'abord artérielle (7,7% pour la voie fémorale versus 7,1% pour la voie radiale). Par contre, le taux d'hémorragies majeures à J9 s'est avéré effectivement réduit lorsqu'une voie d'abord radiale a été utilisée, de 3,5% pour la voie fémorale à 1,6% pour la voie radiale (p<0,003).

Survenue des hémorragies selon la voie d'abord artérielle (données du laboratoire) :

- Voie fémorale : 4,8% sous énoxaparine versus 2,3% sous fondaparinux (HR : 0,48 ; IC 95% : 0,37-0,62). Diminution en faveur d'ARIXTRA 2,5 mg.
- Voie radiale (20% de la population de l'étude) : 2,4% sous énoxaparine versus 0,9% sous fondaparinux (HR : 0,36 ; IC 95% : 0,11-1,16) : pas de différence entre ARIXTRA 2,5 mg et LOVENOX.

Thrombus sur cathéter

- Davantage de complications coronaires ont été observées sous fondaparinux en cas d'angioplastie.
- Les études cliniques ont mis en évidence un risque faible mais augmenté de thrombus sur cathéter guidé chez les patients recevant du fondaparinux comme anticoagulant pendant l'ICP par rapport au groupe contrôle. Pour les ICP non primaires chez les patients ayant un AI/IDM ST-, les incidences ont été respectivement de 1,0 % vs 0,3 % (fondaparinux vs énoxaparine) alors qu'elles ont été respectivement de 1,2 % vs 0 % (fondaparinux vs groupe contrôle) pour les ICP primaires chez les patients présentant un IDM ST+.

Un amendement au protocole a donné la possibilité aux investigateurs de prescrire une HNF voie i.v. avant l'angioplastie ou dans l'heure suivante en remplacement du fondaparinux 2,5 mg. L'interprétation de l'impact de ce schéma d'administration pour la réalisation d'une angioplastie est délicate du fait du nombre limité de données cliniques l'ayant évalué de manière comparative. Aussi, le laboratoire doit réaliser une étude post-AMM (étude PASS) pour établir l'efficacité et la sécurité de cette stratégie.

Selon les données extraites du RCP concernant l'administration du fondaparinux en cas d'intervention coronaire percutanée (ICP/angioplastie) :

- un risque de thrombus sur cathéter guidé existe : chez les patients ayant un AI/IDM ST- avec une affection mettant en jeu le pronostic vital qui requiert une revascularisation urgente, le fondaparinux avant et pendant l'angioplastie coronaire n'est pas recommandée.
- en cas d'angioplastie non primaire, l'utilisation de fondaparinux comme unique anticoagulant pendant l'ICP n'est pas recommandée. Par conséquent, l'HNF devra être utilisée conformément aux pratiques médicales locales.

Les données sur l'utilisation de l'HNF au cours d'ICP non primaire chez les patients traités par fondaparinux sont limitées :

- chez les patients ayant eu une ICP non primaire 6 à 24 heures après la dernière injection de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 8 000 UI et l'incidence de saignements majeurs a été de 2 % (2/98).
- chez les patients ayant eu une ICP < 6 heures après la dernière injection de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 5 000 UI et l'incidence de saignements majeurs a été de 4,1 % (2/49).

Risque de thrombocytopénie induite par l'héparine³

Dans le traitement des SCA ST -, la question de la survenue d'une TIH est peu pertinente dans la mesure où d'une part la durée du traitement anticoagulant recommandée par fondaparinux est limitée à 8 jours au maximum ce qui réduit le risque et que d'autre part en cas d'angioplastie secondaire, une HNF (qui expose davantage que le fondaparinux au risque de TIH) devra être prescrite (pour éviter les complications coronariennes).

3.3 Conclusion

L'étude OASIS-5 est une étude de non-infériorité, randomisée en double aveugle chez près de 20 000 patients ayant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-). Elle a testé la non-infériorité entre deux anticoagulants : fondaparinux 2,5 mg x1/j par voie SC par rapport à l'énoxaparine 1 mg/kg par voie SC 2x/j. La moyenne d'âge des patients était de 67 ans, et environ 60 % étaient âgés d'au moins 65 ans. Environ 40 % et 17 % des patients avaient respectivement une insuffisance rénale légère (50 ml/min \leq clairance de la créatinine < 80 ml/min) ou modérée (30 ml/min \leq clairance de la créatinine < 50 ml/min). Chez ces patients, la posologie de l'énoxaparine a été réduite, celle du fondaparinux 2,5 mg inchangée.

La population de l'étude OASIS-5 est donc une population à risque de complications ischémiques intermédiaire à élevé, éligible à une prise en charge invasive précoce (dans les 72 heures).

En cas d'angioplastie, les patients ont reçu un traitement adjuvant, soit du fondaparinux par voie intraveineuse, soit une HNF par voie intraveineuse (patients énoxaparine). Certains patients du groupe fondaparinux ont reçu suite à un amendement au protocole une HNF à la place du fondaparinux compte tenu de l'apparition inattendue de complications thrombotiques ; cette stratégie, non validée, fait l'objet d'une évaluation (post-AMM).

³ Le fondaparinux ne se lie pas au facteur 4 plaquettaire et il n'existe pas de réaction croisée avec le sérum des patients ayant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) de type II. A la dose de 2,5 mg, le fondaparinux ne modifie pas les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), le temps de coagulation activé (ACT) ou le taux de prothrombine (TP)/International Normalized Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. Il n'existe pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine. L'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez des patients ayant une TIH de type II.

Le critère d'évaluation a été un critère composite regroupant décès toute cause, infarctus du myocarde (IDM) et ischémie réfractaire dans les 9 jours suivant la randomisation. Parmi les patients du groupe fondaparinux, 5,8 % ont eu un événement au 9^e jour par rapport à 5,7 % parmi ceux traités par énoxaparine (risque relatif 1,01 ; IC 95 % : 0,90 - 1,13, valeur de p - non infériorité unilatérale = 0,003). La non-infériorité d'ARIXTRA 2,5 mg par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) a été établie.

Les résultats de l'étude ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'impact du fondaparinux sur la mortalité (critère secondaire).

Les incidences d'IDM et d'ischémie réfractaire n'ont pas été statistiquement différentes entre les groupes traités par fondaparinux et énoxaparine.

L'incidence des saignements majeurs, au 9^eme jour, a été de 2,1% avec fondaparinux et de 4,1% avec énoxaparine (risque relatif : 0,52 ; IC 95 % : 0,44 - 0,61 ; p < 0,001). Le risque hémorragique a varié selon la réalisation ou non d'une stratégie invasive et selon la voie d'abord artérielle en cas d'angioplastie.

Dans les sous-groupes prédéfinis tels que sujets âgés, patients insuffisants rénaux, patients recevant un traitement concomitant antiagrégant plaquettaire (aspirine, thiéno-pyridines ou anti GP IIb/IIIa), les résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi (hémorragies majeures) ont été concordants. En revanche, dans le sous-groupe des patients traités par fondaparinux ou énoxaparine et ayant bénéficié d'une angioplastie (près d'1/3 des patients évalués dans OASIS-5), 8,8 % et 8,2 % respectivement ont eu un décès, un IDM ou une ischémie réfractaire dans les 9 jours suivant la randomisation (risque relatif : 1,08 ; IC 95 % : 0,92 - 1,27). L'incidence des saignements majeurs a été de 2,2 % avec fondaparinux et de 5,0 % avec énoxaparine au 9^eme jour (risque relatif : 0,43 ; IC 95 % : 0,33 - 0,57). L'interprétation de ces résultats dans ce sous-groupe a conduit les autorités d'enregistrement à exclure du champ de l'indication d'ARIXTRA 2,5 mg les patients pris en charge par angioplastie dans les 120 minutes. Cette exclusion n'a concerné que les patients relevant d'un geste de reperfusion en urgence afin de ne pas exclure la possibilité de prescrire ARIXTRA 2,5 mg chez les patients relevant d'un geste de reperfusion dans les 72 heures précédant l'éventuelle réalisation de cette intervention en salle de cathétérisme (cf. « scientific discussion », EPAR).

La question de la transposabilité des résultats de l'étude OASIS-5 à une population cible de patients en France se pose.

Selon l'AMM d'ARIXTRA 2,5 mg, seuls les patients non éligibles pour une angioplastie immédiate, c'est-à-dire ceux à faible risque, pourraient être considérés (par extrapolation) comme susceptibles de recevoir ARIXTRA. Cependant, dans cette population spécifique, la non-infériorité d'ARIXTRA versus énoxaparine n'a pas été clairement établie.

Cette population est difficilement identifiable *a posteriori* dans l'étude OASIS-5 dans la mesure où la majorité des patients inclus étaient moyennement sévères à sévères. Par ailleurs, elle devra être identifiée *a priori* en pratique quotidienne.

Au total, et malgré les questions que soulève l'analyse des résultats de l'étude OASIS-5, on peut considérer que le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) représente une alternative à la prescription de l'énoxaparine chez des patients traités pour un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST et ne relevant pas d'une stratégie invasive. Chez ces patients, la perte possible d'efficacité (puisque supériorité non établie par rapport à l'énoxaparine) pourrait être compensée par une réduction du risque hémorragique, y compris chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients plus graves, et en tenant compte également des résultats de l'étude OASIS-6 chez des patients ayant un infarctus du myocarde (SCA ST +), la Commission s'interroge sur la place du fondaparinux 2,5 mg en 1^{ère} intention.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Dans l'extension d'indication au « traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (< 120 min) n'est pas indiquée » :

4.1 Service médical rendu

Tous les syndromes coronaires aigus (ST + comme ST -) nécessitent d'être pris en charge par une équipe spécialisée. La gravité immédiate des syndromes coronaires sans sus-décalage du segment ST (angor instable, infarctus du myocarde dit ST -) dépend de la situation clinique : situation stable ou instable, pronostic vital engagé à court terme ou non, facteurs de risque. Elle conditionne la prise en charge des patients. Deux modalités de traitement sont possibles : traitement uniquement médical et chez certains patients stratégie invasive avec coronarographie et geste de revascularisation par angioplastie (ICP) ou par pontage aorto-coronarien (PAC). La stratégie invasive est réalisée dans les 120 minutes (situation assez rare) ou est réalisée dans les 24 à 72 heures car bien qu'existe un risque aigu de complications, le pronostic vital n'est pas mis en jeu immédiatement.

Les anticoagulants sont recommandés en association aux antiagrégants plaquettaires chez ces patients. Plusieurs anticoagulants ont été évalués : héparine non fractionnée (HNF), énoxaparine (LOVENOX), bivaluridine (ANGIOX) et fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg). ARIXTRA 2,5 mg est indiquée chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (réalisée dans les 120 min) n'est pas indiquée. Il s'agit alors d'un médicament de 1^{ère} intention.

Intérêt en santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST (angor instable ou infarctus du myocarde (IDM) sans sus-décalage de ST) non éligible à une stratégie invasive (ICP*) est considéré comme important.

L'amélioration de la prévention secondaire de l'IDM et de l'angor instable (de ces situations cliniques) constitue encore un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, issues de l'étude OASIS 5 versus LOVENOX (non infériorité en termes d'efficacité, réduction du risque hémorragique en l'absence d'angioplastie, incertitude sur le risque hémorragique en cas d'angioplastie, faible taux de patients traités par ARIXTRA ayant reçu une HNF en cas d'angioplastie), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité par rapport aux thérapeutiques existantes (LOVENOX).

De plus, la transposabilité des résultats de l'étude OASIS 5 à la pratique réelle en France n'est pas assurée car :

- il s'agit d'une étude internationale (données globales) qui ne reflète pas nécessairement les pratiques françaises : le profil de patient, l'organisation des soins en urgence, les délais de prise en charge, une fréquence plus élevée de l'angioplastie et une utilisation plus importante de la voie d'abord radiale).
- il existe des inconnues sur la tolérance de cette spécialité chez les patients thrombolysés devant bénéficier d'une angioplastie secondaire (situation clinique nécessitant alors une stratégie anticoagulante complexe).

La spécialité ARIXTRA ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) est important chez les patients non traités par angioplastie, c'est-à-dire lorsque la prise en charge est médicale ou (proposition de l'évaluateur) lorsque la décision entre une stratégie invasive et une stratégie non-invasive n'est pas encore prise, c'est-à-dire tant qu'une angioplastie n'est pas faite.

Conclusion : dans ces conditions, le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication (SCA ST -)

ARIXTRA 2,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST (SCA ST -) par rapport à la prise en charge actuelle. La non infériorité du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) par rapport à l'énoxaparine a été mise en évidence chez des patients qui relevaient majoritairement d'une prise en charge invasive.

4.3 Place d'ARIXTRA 2,5 mg dans la stratégie thérapeutique des syndromes coronaires aigus sans sus-décale du segment ST

Trois situations cliniques peuvent être distinguées :

- Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : Le recours en urgence à une stratégie invasive immédiate (dans les 120 minutes) est alors justifié.
- Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement bien qu'existe un risque aigu de complications : dans ce cas la stratégie invasive (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) peut-être différée jusque dans les 72 heures après ce diagnostic.
- L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.

Compte tenu des résultats cliniques disponibles d'OASIS-5, et de son libellé d'AMM, la prescription d'ARIXTRA 2,5 mg est envisageable dans le cadre d'une situation non urgente aussi longtemps que la décision entre stratégie invasive précoce et stratégie non-invasive n'est pas prise. La question de l'intérêt clinique du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) chez les patients relevant d'une reperfusion coronaire différée (jusqu'à 24, 48 ou 72 heures selon les recommandations) se pose néanmoins puisque les arguments pour recommander le fondaparinux en cas d'angioplastie (primaire ou secondaire) sont limités : efficacité versus un autre anticoagulant ?, complications coronaires et thrombus sur catheter avec nécessité d'adjoindre une HNF sans que l'évaluation de la pertinence de cette stratégie ne soit établie. En pratique, l'appréciation de la place et de l'intérêt du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) dans la prise en charge des SCA sans sus-décalage varie selon les recommandations cliniques européenne (2007) et américaine (2007) - cf. annexes 1 et 2.

La Commission note que par rapport à l'énoxaparine à dose curative choisie plutôt qu'un autre anticoagulant (HNF, bivaluridine), ARIXTRA à dose préventive (2,5 mg), en provoquant moins d'hémorragies graves, pourrait réduire la mortalité de cause hémorragique tant que la coronarographie (puis l'angioplastie) n'est pas décidée. Mais, l'étude OASIS-5 ne documente pas clairement ce point.

4.4 Population cible dans l'extension d'indication (AI/IDM ST -)

La population cible est définie par les patients traités :

- pour un angor en situation stable avec risque aigu (AI) relevant uniquement d'un traitement médical
- pour un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (IDM ST-) pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée.

Estimation de la population cible

La population cible d'ARIXTRA 2,5 mg a été estimée à partir :

- d'une analyse des bases de données PMSI publiques et privées 2006 pour évaluer le nombre annuel de patients ayant un syndrome coronarien aigu ;
- d'une analyse de la prise en charge actuelle des patients ayant un syndrome coronarien aigu, en France, en se basant sur les données du registre FAST-MI

Selon la base de données PMSI (2006), 112 763 séjours ont eu pour diagnostic (principal ou associé) un angor instable et 15 186 un infarctus du myocarde sans onde Q, soit au total 127 950 séjours. Ces 2 catégories de diagnostic sont regroupées aujourd'hui sous le terme de syndrome coronarien aigu (SCA) non ST+ (ou AI/IDM ST-).

Selon les recommandations de la HAS (mai 2007) :

- la situation instable est rare et concerne moins de 5% des patients : soit près de 6 400 patients.
 - « pour les patients à haut risque, il est recommandé de recourir dans les 48h à une coronarographie suivie ou non d'une revascularisation ».... « les autres patients....sont considérées comme des patients à bas risque et....feront l'objet d'explorations complémentaires non invasives ».
- Or, selon le registre FAST-MI (1), 78,3 % des patients classé SCA non ST+ ont eu une coronarographie.
- Le groupe de patients « situation stable avec risque aigu » tel que défini par la HAS peut être défini par l'ensemble des personnes ayant eu une coronarographie : soit 95 170 patients.
 - Le groupe de patients « situation stable sans risque aigu » tel que défini par la HAS, estimé par les patients n'ayant pas eu de coronarographie : soit 26 380 patients.
 - Les données actuelles ne permettent pas de définir le nombre de sujets qui passeront de cette situation « sans risque » à une situation « avec risque ».

La population cible d'ARIXTRA 2,5 mg est estimée au maximum à 95 170 patients.

4.5. Conclusion

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication au « *traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée* ».

Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC 2007) en matière d'utilisation des anticoagulants chez les patients présentant un AI/IDM ST-

Recommandations	Grades
Les anticoagulants doivent être utilisés en association aux antiagrégants plaquettaires chez tous les patients	I-A
Le choix de l'agent anticoagulant doit tenir compte à la fois et du risque d'événements ischémiques et du risque hémorragique	I-B
Plusieurs anticoagulants sont disponibles, l'HNF, les HBPM, le fondaparinux et la bivalirudine. Le choix dépend de la stratégie initiale (invasive urgente, invasive précoce ou non-invasive)	I-B
Dans le cadre d'une stratégie invasive urgente (<120 minutes), un traitement doit être immédiatement débuté par l'un des agents suivants : <ul style="list-style-type: none"> • HNF • Enoxaparine • Bivalirudine 	I-C IIa-B I-B
Dans le cadre d'une situation non urgente, aussi longtemps que la décision entre stratégie invasive précoce et stratégie non-invasive n'est pas prise	
<ul style="list-style-type: none"> • Le fondaparinux est recommandé sur la base du rapport bénéfice-risque le plus favorable 	I-A
<ul style="list-style-type: none"> • L'énoxaparine dont le profil efficacité/tolérance est moins favorable que celui du fondaparinux ne doit être utilisé que lorsque le risque hémorragique est faible 	IIa-B
<ul style="list-style-type: none"> • Le rapport efficacité/tolérance des autres HBPM (autres que l'énoxaparine) ou de l'HNF par rapport au fondaparinux n'est pas connu, ces anticoagulants ne peuvent être recommandés par rapport au fondaparinux 	IIa-B
<ul style="list-style-type: none"> • Lors d'une procédure d'ICP, l'anticoagulant initial doit être également maintenu pendant l'ICP qu'il s'agisse : <ul style="list-style-type: none"> - d'HNF - d'énoxaparine - de bivalirudine 	I-C IIa-B I-B
alors qu'une dose standard d'HNF est nécessaire (50-100 U/kg en bolus) s'il s'agit du fondaparinux	IIa-C
Après une procédure d'ICP	
<ul style="list-style-type: none"> • L'anticoagulation peut être arrêtée dans les 24 h après la procédure invasive 	IIa-C
<ul style="list-style-type: none"> • Dans une stratégie non-invasive, le fondaparinux, l'énoxaparine ou autres HBPM peuvent être maintenu jusqu'à la sortie de l'hôpital 	I-B

Classe I : Preuves et/ou consensus général sur le fait qu'un traitement ou une procédure est bénéfique, utile et efficace ;
Classe II : Preuves ou opinions divergentes concernant l'utilité/efficacité d'un traitement ou d'une procédure ; **Classe IIa :** Le poids des preuves/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure ; **Niveau de preuves A :** données provenant de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses ; **Niveau de preuves B :** données provenant d'un seul essai clinique randomisé ou de larges études non randomisées ;
Niveau de preuves C : consensus ou opinion d'experts et/ou petites études, études rétrospectives ou registres

Recommandations conjointes de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association (ACC/AHA 2007) en matière d'utilisation des anticoagulants chez les patients présentant un AI/IDM ST-

Recommandations	Grades
Recommandations de classe I	
<ul style="list-style-type: none"> Un traitement anticoagulant doit être associé au traitement antiagrégant plaquettaire chez tous les patients ayant un AI/IDM ST- dès que possible 	I-A
<ul style="list-style-type: none"> Si une stratégie invasive est choisie, les traitements ayant une efficacité établie sont <ul style="list-style-type: none"> - l'HNF et l'énoxaparine - et le fondaparinux et la bivalirudine 	I-A I-B
<ul style="list-style-type: none"> Si une stratégie non-invasive est choisie, les traitements ayant une efficacité établie sont <ul style="list-style-type: none"> - l'HNF et l'énoxaparine - et le fondaparinux 	I-A I-B
<ul style="list-style-type: none"> Si une stratégie non-invasive est choisie, le fondaparinux est préférable chez les patients à risque hémorragique élevé 	I-B
<ul style="list-style-type: none"> Si une stratégie non-invasive est choisie et qu'il n'apparaît pas de signes qui imposeraient une coronarographie (récidive de symptômes/ischémie, insuffisance cardiaque ou arythmie sérieuse) un test d'effort doit être pratiqué. Si le résultat indique que le patient est à faible risque, il faut poursuivre le traitement par HNF pendant 48h ou par l'énoxaparine ou le fondaparinux pendant la durée de l'hospitalisation, ou jusqu'à 8 jours 	I-A
<ul style="list-style-type: none"> Si un pontage aorto-coronaire (PAC) est indiqué suite à la coronarographie, il faut : <ul style="list-style-type: none"> - continuer l'HNF - arrêter l'énoxaparine 12-24 h avant le PAC et la remplacer par l'HNF selon la pratique locale - arrêter le fondaparinux 24 h avant le PAC et le remplacer par l'HNF selon la pratique locale 	I-B I-B I-B
<ul style="list-style-type: none"> Si une ICP est indiquée suite à la coronarographie, il faut arrêter les anticoagulants après l'ICP dans les cas non compliqués 	I-B
<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients pour lesquels un traitement médical est choisi après la coronarographie, et chez qui il n'a pas été retrouvé de lésion coronaire significative, le traitement anticoagulant est au libre choix du prescripteur 	I-C
<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients pour lesquels un traitement médical est choisi après la coronarographie, et chez lesquels il existe des lésions coronaires significatives, l'approche suivante est recommandée selon le médicament administré avant la coronarographie <ul style="list-style-type: none"> - poursuivre l'HNF i.v. pendant au moins 48 h ou jusqu'à la sortie de l'hôpital - poursuivre l'énoxaparine jusqu'à la sortie de l'hôpital, ou jusqu'à 8 jours, - poursuivre le fondaparinux jusqu'à la sortie de l'hôpital, ou jusqu'à 8 jours, - arrêter la bivalirudine ou poursuivre à la posologie de 0,25 mg/kg/h, au choix du prescripteur, 	I-A I-A I-B I-B
<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients pour lesquels une stratégie non-invasive est choisie sans réalisation d'un test d'effort, il faut poursuivre l'HNF pendant 48 h, ou l'énoxaparine ou le fondaparinux pendant la durée de l'hospitalisation, ou jusqu'à 8 jours, puis arrêter les anticoagulants 	I-A
Recommandations de classe IIa	
<ul style="list-style-type: none"> Si une stratégie initiale non-invasive est choisie, l'énoxaparine ou le fondaparinux sont préférables à l'HNF, sauf si un pontage aorto-coronaire est prévu dans les 24 heures 	IIa-B

Classe I : Bénéfice >>> risque ; la procédure/traitement doit être pratiquée/administrée ;

Classe IIa : Bénéfice >> risque ; des études complémentaires avec objectifs précis sont nécessaires ; il est raisonnable de pratiquer/administrer la procédure/traitement ;

Grade I-A : recommandation signifiant que la procédure/traitement est utile/efficace – données provenant de plusieurs essais randomisés ou méta-analyse ;

Grade I-B : recommandation signifiant que la procédure/traitement est utile/efficace – données provenant d'une seule étude randomisée ou de plusieurs études non randomisées ;

Grade I-C : recommandation signifiant que la procédure/traitement est utile/efficace – soit opinion d'experts soit données provenant de cas rapportés, soit il s'agit du traitement standard de référence.