

Médicament émergent

BIVALIRUDINE



Dénomination générique

(commerciale) : Bivalirudine (Angiomax®)

Fabricant : The Medicines Company / Oryx Pharmaceuticals Inc.

Indication : En association avec l'aspirine, chez le patient souffrant d'angine instable soumis à une angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP) pour réduire le risque de complications ischémiques aiguës¹.

État actuel : Le 19 décembre 2000, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a autorisé l'usage de la bivalirudine dans l'indication précisée ci-dessus². Au Canada, The Medicines Company a obtenu l'avis de conformité le 9 octobre 2002³. Selon le site Web de la société, celle-ci aurait conclu une entente de promotion / marketing avec Oryx Pharmaceuticals Inc. qui commercialisera le médicament au Canada en 2003. L'emploi de la bivalirudine est également autorisé en Israël et en Nouvelle-Zélande⁴.

Description : Produit dérivé de l'hirudine, la bivalirudine est un polypeptide synthétique composé de 20 acides aminés. Le médicament exerce son activité anticoagulante en interagissant précisément avec la thrombine (tant la thrombine circulante que la thrombine liée à la fibrine encore active) pour produire un effet inhibiteur réversible. Par suite de son administration intraveineuse, le médicament agit immédiatement, et sa demi-vie est d'environ 25 minutes, ou plus en présence de ralentissement de la fonction rénale. La dose recommandée dans l'indication approuvée est d'une injection IV de 1 mg/kg tout juste avant l'ACTP, suivie d'une perfusion continue de 2,5 mg/kg/h pendant quatre heures; au besoin, on peut poursuivre par une perfusion de 0,2 mg/kg pendant 20 heures. Le médicament est employé en combinaison avec l'aspirine^{1,3}.

Traitements existants : Dans l'indication en question, l'anticoagulation est habituellement assurée par l'héparine (Heparin Leo®, Leo; Hepalean®, Organon Teknika; composés génériques). Les héparines de bas poids moléculaire peuvent être utilisées en remplacement de l'héparine. D'autre part, en ce qui concerne l'intervention coronarienne percutanée, tant les options pharmacothérapeutiques que les procédures (p. ex., la mise en place de stents) se sont multipliées. Dans ces cas, d'autres médicaments sont fréquemment employés, en combinaison en règle générale, notamment des antiagrégants plaquettaires oraux [p. ex., l'aspirine, le clopidogrel (Plavix^{MC}, Sanofi-Synthelabo/BMS), la ticlopidine (Ticlid®, Roche)] et les antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa [p. ex., l'abciximab (Reopro®, Lilly), le tirofiban (Aggrastat®, Merck Frosst) et l'eptifibatide (Integrilin^{MC}, Key)]^{5,6}.

Coût : D'après firstFAX^{MC} de l'AHFS, le coût du médicament s'élève à 335,00 \$US le flacon de 250 mg¹. En vertu de la posologie proposée, le traitement d'une personne de 70 kg

Médicament émergent

BIVALIRUDINE



nécessitera quatre flacons, malgré que cette quantité puisse varier selon la durée de la perfusion. Au moment de la rédaction de la présente monographie, le prix du médicament au Canada n'était pas disponible.

Données probantes :

Les résultats des études randomisées originales, publiés sous forme regroupée (n=4 098) par Bittl et ses collaborateurs, indiquent que la bivalirudine n'est pas plus efficace que l'héparine chez des patients souffrant d'angine soumis à l'angioplastie coronarienne⁷. Le principal paramètre d'intérêt, soit l'apparition de complications pendant le séjour hospitalier (comme le décès ou l'infarctus du myocarde), n'est pas statistiquement différent entre les groupes d'après l'analyse selon le principe de vouloir traiter (11,8 % contre 12,9 %, respectivement; p=0,26). De même, le cumul des résultats cliniques après une période de six mois n'est pas statistiquement différent (p=0,17) entre les groupes. Certains paramètres secondaires sont favorables néanmoins (p. ex., la survenue d'hémorragie importante, le paramètre principal de la prévention en période post-infarctus).

Avant la présentation de la demande de mise sur le marché, les données ont été analysées de nouveau en se fondant sur une nouvelle définition des paramètres d'intérêt [dans le cadre de ce qui s'appelle maintenant le Bivalirudin Angioplasty Trial (BAT)]. Ces résultats mettent en évidence la supériorité globale de la bivalirudine, qui s'exprime par une réduction de 22 % de la mortalité, de l'infarctus du myocarde ou de la nécessité de la revascularisation après une semaine (p=0,039), qui se maintient après une période de trois mois (p=0,012), mais pas jusqu'à six mois (p=0,15).

La bivalirudine a également été étudiée dans le cadre d'essais cliniques (comparatifs ou autres) portant sur d'autres indications dont la mise en place d'un stent, l'angine instable en l'absence d'intervention coronarienne percutanée et l'infarctus du myocarde (en association avec la streptokinase). Ce dernier usage fait l'objet du plus grand nombre de comptes rendus publiés, comme le rapport de la vaste étude internationale (n>17 000) HERO-2. Le médicament se révèle prometteur dans ces indications, ce qui laisse présager que son emploi se répandra^{2,5}.

Effets indésirables :

Les incidents indésirables les plus fréquents (≥ 12 %) au cours de deux essais cliniques randomisés étudiant l'utilisation de la bivalirudine chez des personnes soumises à une ACTP sont la dorsalgie, la douleur, la nausée, la céphalée et l'hypotension. L'hémorragie grave chez ces personnes est, de l'avis des chercheurs, moins fréquente que dans le groupe sous héparine (3,7 % contre 9,3 %). Le risque de saignement est accru lorsque le médicament est administré en combinaison avec des médicaments comme l'héparine, la warfarine ou des thrombolytiques. À ce jour, il n'y a pas d'antidote pour contrecarrer l'effet anticoagulant de la bivalirudine^{1,2}. Vu que la structure de la bivalirudine diffère de

Médicament émergent

BIVALIRUDINE



celle de l'héparine, elle pourrait être utile chez les patients présentant une thrombocytopenie induite par l'héparine; cette indication a été étudiée de façon préliminaire, mais le médicament n'est pas approuvé officiellement pour cet usage¹.

Commentaire : Les données provenant de l'essai BAT soulignent la supériorité de la bivalirudine par rapport à l'héparine dans la prise en charge des patients soumis à une ACTP. Toutefois, les essais originaux examinant cette application remontent à quelque temps, et les options de prise en charge se sont multipliées depuis lors. Il est nécessaire de déterminer la population de patients qui retirera le plus de bienfaits de l'emploi de la bivalirudine, particulièrement dans le cas de la pose d'endoprothèses coronaires en présence d'antagonistes des récepteurs de GP IIb/IIIa; une étude à ce sujet est déjà en cours (REPLACE-2)⁵. L'examen approfondi de l'utilisation de la bivalirudine dans la prise en charge d'autres états ou affections où l'anticoagulation s'impose, par exemple dans l'infarctus du myocarde avec un thrombolytique autre que la streptokinase ou dans la thrombocytopenie causée par l'héparine, serait certes utile.

- Références :**
1. Bivalirudin. In: **AHSF drug information: online updates**. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2001. Available: <http://www.ashp.org/ahfs/index.cfm?cfid=15757196&CFToken=83516231>
 2. Sciulli TM, Mauro VF. Pharmacology and clinical use of bivalirudin. **Ann Pharmacother** 2002;36(6):1028-41.
 3. Therapeutics Products Programme, Health Canada. **Notices of Compliance (NOC) - drugs** [database online]. Available http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/noc_drugs.html (accessed 2002 Nov 14).
 4. **The Medicines Company and Oryx Pharmaceuticals sign agreement for Canadian marketing rights to Angiomax -bivalirudin-, a direct thrombin inhibitor for coronary angioplasty** [press release]. Parsippany (NJ): The Medicines Company; 2002. Available: <http://www.themedicinescompany.com> (accessed 2002 Nov 15).
 5. Wiggins BS, Spinler S, Wittkowsky AK, Stringer KA. Bivalirudin: a direct thrombin inhibitor for percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Pharmacotherapy** 2002;22(8):1007-18.
 6. Therapeutics Products Programme, Health Canada. **Drug product database** [database online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd/index.html> (accessed 2002 Nov 18).
 7. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, et al. Treatment with bivalirudin (hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. **N Engl J Med** 1995;333(12):764-9.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)