

Médicament émergent

LE XIMÉLAGATRAN DANS LA PROPHYLAXIE DES DIVERSES COMPLICATIONS D'ORIGINE THROMBOTIQUE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



N° 47 JUIN 2003

Dénomination générique

(commerciale) : Ximélagatran (Exanta^{MC})

Fabricant : AstraZeneca

Indication : À l'heure actuelle, le ximélagatran est à l'étude dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE), dans la prophylaxie de la MVTE en chirurgie orthopédique, dans la prophylaxie de l'accident vasculaire cérébral (AVC) par suite de fibrillation auriculaire et dans la prophylaxie secondaire par suite d'un infarctus du myocarde (IM)^{1,2}.

État actuel : Le médicament n'est pas encore commercialisé au Canada. En juillet 2002, le fabricant a présenté une demande de mise en marché à la Commission européenne dans l'indication de la réduction de l'incidence de la MVTE en chirurgie orthopédique, et prévoit présenter une demande de même nature aux États-Unis au dernier trimestre de 2003. De plus, il est prévu qu'une demande de commercialisation dans le traitement de la MVTE sera soumise à la Commission européenne vers la fin de 2003¹.

Description : Le ximélagatran, d'administration orale, est un promédicament du mélagatran, inhibiteur direct de la thrombine. À la suite de l'administration, le promédicament est rapidement converti en sa forme active, et la concentration sanguine s'élève à son niveau maximal en 1,5 ou 2 heures. Le mélagatran est éliminé principalement par les reins, et sa demi-vie varie de 2,5 heures à 3,5 heures³. Contrairement à l'emploi de la warfarine, l'utilisation du ximélagatran n'est pas régie par la surveillance du Rapport international normalisé (INR).

Traitements existants : Le choix de l'antithrombotique ou anticoagulant varie selon l'indication en question et les caractéristiques du patient. Peuvent être utilisés dans le traitement ou la prophylaxie de la MVTE les antivitamines K [la warfarine sodique (Coumadin[®] - Bristol Myers Squibb), la nicoumalone (Sintrom[®] - Novartis)], l'héparine ou les héparines de bas poids moléculaire [la daltéparine (Fragmin[®] - Pharmacia), l'énoxaparine (Lovenox[®] - Aventis Pharma), la nadroparine (Fraxiparine^{MC} - Sanofi-Synthelabo), et la tinzaparine (Innohep[®] - Leo)].

Au nombre des médicaments commercialisés au Canada qui, à l'instar du ximélagatran, inhibent directement la thrombine, mentionnons la lépirudine (Refludan^{MC} - Aventis Pharma) et l'argatroban (Argatroban[®] - Calea). Ces médicaments sont habituellement employés pour éviter ou contrer la thrombocytopenie induite par l'héparine, de la même façon que l'héparinoïde danaparoïde (Orgaran[®] - Organon)^{4,5}.

Coût : Aucun renseignement sur le coût du médicament n'était disponible au moment du présent examen.

Médicament émergent

LE XIMÉLAGATRAN DANS LA PROPHYLAXIE DES DIVERSES COMPLICATIONS D'ORIGINE THROMBOTIQUE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Données probantes :

Plusieurs essais cliniques ont été effectués afin d'étudier l'efficacité du ximélagatran dans différents contextes cliniques, notamment la prophylaxie en chirurgie orthopédique (les essais EXPRESS, EXULT et METHRO, par exemple²), la prophylaxie de l'AVC en présence de fibrillation auriculaire (les essais SPORTIF), le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) constituée et la prophylaxie secondaire de la TVP (les essais THRIVE), et la prophylaxie secondaire post-IM (les essais ESTEEM). Les résultats publiés d'essais cliniques de phase II ou de phase III sont limités; toutefois, plusieurs exposés à propos d'essais cliniques sur le ximélagatran ont été présentés à des conférences annuelles et dans des communiqués du fabricant⁶⁻¹⁵.

La prophylaxie en chirurgie orthopédique

Le ximélagatran contre l'énoxaparine : Dans l'essai EXPRESS, 2 800 personnes devant subir une arthroplastie totale de la hanche ou du genou sont réparties de façon aléatoire dans le groupe de l'énoxaparine [à la dose de 40 mg en injection sous-cutanée (sc) une fois par jour] et dans le groupe du mélagatran en deux doses sc le jour de la chirurgie, suivies d'une dose orale fixe de 24 mg. Les paramètres d'intérêt combinés sont la MVTE (définie comme étant une TVP proximale ou distale, ou une embolie pulmonaire (EP), décelée par la phlébographie obligatoire) et la MVTE majeure (définie comme étant une TVP proximale ou une EP, détectée à la phlébographie obligatoire). Les résultats de l'essai, encore inédits, indiquent des réductions de 3,7 % (1,8 % contre 5,5 %) de l'incidence de la MVTE majeure à la suite de l'arthroplastie totale de la hanche et de 4,9 % (3,3 % contre 8,2 %) de l'incidence de la MVTE majeure à la suite de l'arthroplastie totale du genou⁷.

Le ximélagatran contre la warfarine : Les résultats de l'essai EXULT A ont été présentés à l'assemblée générale de l'American Society of Hematology (ASH). L'essai a recruté 1 851 personnes devant subir une arthroplastie totale du genou; ces participants ont été répartis au hasard dans le groupe de la warfarine instaurée en soirée le jour de la chirurgie et les groupes du ximélagatran aux doses de 24 mg et de 36 mg, amorcé le lendemain matin de la chirurgie. Les chercheurs rapportent que la fréquence de l'événement cible combiné (TVP proximale ou distale, EP ou mortalité toutes causes confondues) est la moindre dans le groupe du ximélagatran à la dose de 36 mg (20,3 % contre 27,6 %; $p=0,03$)¹.

Le compte rendu d'un essai clinique comparant le ximélagatran et la warfarine dans la prophylaxie de la MVTE chez des personnes ($n=680$) ayant subi une arthroplastie totale du genou a été publié⁸. Francis et ses collaborateurs ont réparti les participants au hasard dans les groupes du ximélagatran à raison de 24 mg deux fois par jour commençant le lendemain de la chirurgie et de la warfarine à la dose nécessaire pour obtenir un INR de 2,5 en commençant en soirée le jour de la chirurgie; le traitement s'est poursuivi pendant

Médicament émergent

LE XIMÉLAGATRAN DANS LA PROPHYLAXIE DES DIVERSES COMPLICATIONS D'ORIGINE THROMBOTIQUE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



7 à 12 jours. Les évaluations dans le cadre d'un processus centralisé révèlent que le taux de survenue des paramètres de jugement combinés de la MVTE majeure (TVP proximale ou EP) ou de la MVTE totale ne diffère pas du point de vue statistique entre les deux groupes. Le taux de MVTE majeure dans les groupes du ximélagatran et de la warfarine est respectivement de 3,3 % et de 5,0 % ($p>0,2$), alors que le taux de MVTE totale est respectivement de 19,2 % et de 25,7 % ($p=0,07$)⁸.

Le ximélagatran contre la daltéparine : Dans un essai clinique pilote de détermination de la dose (METHRO 1), 136 personnes devant subir une chirurgie orthopédique sont réparties au hasard dans les groupes du mélagatran/ximélagatran et de la daltéparine. Les résultats démontrent que l'association mélagatran/ximélagatran est efficace dans cette situation⁹. Par la suite, un plus vaste essai clinique a été entrepris pour évaluer l'efficacité de ces agents et déterminer le rapport entre la dose et la réponse. Ainsi, l'essai clinique METHRO II compte 1 876 personnes devant subir une arthroplastie totale de la hanche ou du genou, traitées par la daltéparine à raison de 5 000 UI une fois par jour ou par le mélagatran à diverses doses avant la chirurgie, puis en administration orale du ximélagatran deux fois par jour (soit, 8 mg, 12 mg, 18 mg ou 24 mg) pendant 7 à 10 jours. Chez les patients traités par le ximélagatran à la dose la plus élevée, dont la phlébographie se prête à l'évaluation, le taux de survenue du paramètre combiné de la MVTE majeure (TVP proximale ou EP) est inférieur à celui dans le groupe de la daltéparine (2,5 % contre 6,5 %; ratio d'incidence approché de 0,36 [IC de 95 % de 0,15 à 0,87], $p=0,03$)¹⁰.

La prophylaxie de l'accident vasculaire cérébral (AVC)

Le ximélagatran contre la warfarine : Dans l'essai clinique ouvert SPORTIF III, à contrôle parallèle et ayant recours à un évaluateur étranger au protocole, 3 410 personnes souffrant de fibrillation auriculaire et ayant un autre facteur de risque d'AVC ont été réparties de façon aléatoire dans les groupes du ximélagatran et de la warfarine à dose ajustée pour obtenir un INR se situant entre 2,0 et 3,0 pour évaluer l'impact du traitement médicamenteux sur l'incidence subséquente de l'AVC et des incidents emboliques systémiques. L'incidence de l'AVC et des incidents systémiques ne diffère pas de façon notable entre les deux groupes [1,6 % dans le groupe du ximélagatran contre 2,3 % ($p>0,05$) dans le groupe de la warfarine (INR de 2,5)]¹¹. L'essai clinique SPORTIF V, en cours, est de conception semblable mais prévoit des mesures à l'aveugle plus étendues. La période de suivi devrait se terminer à la fin de 2003.

Le traitement et la prophylaxie secondaire de la TVP

Le ximélagatran contre le placebo : Les résultats de l'essai clinique THRIVE III ont été présentés à la réunion de décembre 2002 de l'ASH. L'essai examine les avantages de la thérapie prolongée par le ximélagatran à dose fixe (24 mg deux fois par jour pendant

Médicament émergent

LE XIMÉLAGATRAN DANS LA PROPHYLAXIE DES DIVERSES COMPLICATIONS D'ORIGINE THROMBOTIQUE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



18 mois) par rapport au placebo chez 1 233 personnes ayant déjà éprouvé une TVP ou une EP, auparavant traitée par l'anticoagulothérapie courante de six mois. Les chercheurs mentionnent que le risque cumulatif estimatif d'un épisode récurrent de MVTE (TVP ou EP) pendant les 18 mois de traitement est de 2,8 % en ce qui concerne le ximélagatran et de 12,5 % quant au placebo ($p < 0,001$ comparativement au placebo), sans que le risque d'hémorragie n'augmente de façon notable (incidents hémorragiques globaux au taux de 23,9 % pour le ximélagatran et de 21 % en ce qui a trait au placebo; $p = 0,1703$)¹.

La prophylaxie secondaire post-IM

Les études de phase III ESTEEM n'ont pas encore commencé, mais les résultats seront vraisemblablement diffusés en 2004-2005.

Effets indésirables :

Dans l'essai clinique EXPRESS, le saignement excessif au champ opératoire, déterminé par le chercheur, est plus fréquent dans le groupe sous ximélagatran que dans le groupe de l'énoxaparine (3 % contre 1,2 %). Dans l'essai EXULT A, l'incidence de l'hémorragie majeure est plus élevée dans le groupe du ximélagatran à la dose de 24 mg (1,3 %) que dans les groupes du ximélagatran à la dose de 36 mg (0,8 %) et de la warfarine (0,7 %). La fréquence de tous les épisodes de saignement dans les groupes du ximélagatran 24 mg et 36 mg et de la warfarine est respectivement de 4,8 %, de 5,3 % et de 4,5 %. Dans l'essai publié, la fréquence de l'hémorragie importante est de 1,7 % (6/345) chez les participants traités par le ximélagatran et de 0,9 % (3/330) chez les participants traités par la warfarine. Les épisodes d'hémorragie majeure et d'hémorragie mineure dans l'ensemble sont plus fréquents dans le groupe du ximélagatran, à un taux de 9,6 % (33/345), que dans le groupe de la warfarine où la proportion est de 7,3 % (24/330).

Dans l'essai clinique THRIVE III ($n = 1\,233$) d'une durée de 18 mois, six personnes traitées par le ximélagatran traversent un épisode d'hémorragie majeure, comparativement à cinq personnes dans le groupe du placebo. L'usage au long cours du médicament dans le cadre de l'essai THRIVE III occasionne une élévation de la concentration d'alanine aminotransférase par rapport au placebo (risque global estimatif de 6,4 % contre 1,2 %), mais l'élévation est spontanément régressive sans interruption du traitement.

Commentaire :

Le ximélagatran est le premier inhibiteur direct de la thrombine en administration orale à parvenir à l'étape finale de la mise au point clinique; l'anticoagulation orale n'a pas connu de véritable percée dans les dernières années. Il se peut que d'autres inhibiteurs directs de la thrombine se joignent bientôt au ximélagatran. La venue de ces médicaments est très encourageante dans plusieurs disciplines médicales, notamment l'orthopédie et la cardiologie.

Médicament émergent

LE XIMÉLAGATRAN DANS LA PROPHYLAXIE DES DIVERSES COMPLICATIONS D'ORIGINE THROMBOTIQUE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Les essais cliniques en cours portant sur ce médicament sont nombreux et viendront approfondir la recherche sur le traitement et la prophylaxie de la MVTE. Malgré que les essais effectués à ce jour englobent plus de 20 000 patients, les données publiées disponibles à l'heure actuelle sont plutôt limitées. Avant de conclure l'évaluation du médicament, il faudra disposer des renseignements sur la structure des essais et procéder aux analyses appropriées en vue de déterminer la validité des résultats. D'autre part, la généralisation des constatations pourrait être problématique, vu que la pratique de l'anti-coagulation diffère quelque peu entre les milieux européens et les milieux américains où se sont déroulés les essais. La nature et la fréquence des complications hémorragiques découlant de l'emploi du ximélagatran ainsi que la nécessité de surveiller l'INR constitueront selon toute vraisemblance des aspects à prendre en considération dans la détermination de la rentabilité de son emploi par rapport au traitement courant.

Ce qui reste à déterminer en ce moment est la nature de l'effet du ximélagatran sur les paramètres cliniques distincts (mortalité, EP ou thrombose symptomatique), comparative-ment à celui des médicaments utilisés actuellement en pratique. Même les diminutions fiables constatées dans le taux de critères de jugement composite (p. ex., la MVTE) ne se traduisent pas nécessairement par des avantages cliniques^{16,17}. Le fabricant espère néanmoins que l'adoption de son produit sera étendue, lui qui prévoit des ventes annuelles globales d'un milliard de \$US d'ici 2008¹⁸.

Références :

1. **First chronic treatment study with oral Exanta™ (ximelagatran) demonstrates highly significant long-term benefit in preventing recurrent venous thromboembolism (VTE)** [press release]. London: AstraZeneca International; 2002 Dec 9. Available: http://www.astrazeneca.com/mainnav1/mediaoffice/s_press/c_press/idc_press67670/press-release-215.html (accessed 2003 Jan 16).
2. Cameron H. **Cardiovascular Project update** [slide presentation]. London: AstraZeneca International; 2002. Available : <http://www.astrazeneca.com/downloads/2002abrcardiovascular.pdf> (accessed 2003 Jan 16).
3. Kaplan KL, Francis CW. Direct thrombin inhibitors. **Sem Hematol** 2002;39(3):187-96.
4. Health Canada. **Drug product database (DPD)** [database online]. Ottawa: Health Canada; 2003. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/drugs-dpd/index.html>. (accessed 2003 Jan 22).
5. **CPS: compendium of pharmaceuticals and specialties**. 37th ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2002.
6. Heit JA, Colwell CW, Francis CW, Ginsberg JS, Berkowitz SD, Whipple J, et al. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. **Arch Int Med** 2001;161(18):2215-21.
7. **AstraZeneca's new oral direct thrombin inhibitor Exanta superior in reducing risk of venous thromboembolism (VTE) following total hip or knee replacement surgery** [press release]. London: AstraZeneca International; 2002 Oct 28. Available: http://www.astrazeneca.com/mainnav1/mediaoffice/s_press/c_press/idc_press67670/press-release-207.html (accessed on 2003 Jan 16).

Médicament émergent

LE XIMÉLAGATRAN DANS LA PROPHYLAXIE DES DIVERSES COMPLICATIONS D'ORIGINE THROMBOTIQUE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



8. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, Lotke PA, Ginsberg JS, Leiberman JR, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. **Ann Intern Med** 2002;137(8):648-55.
9. Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L, Ericksson UG, Bylock A, Kalebo P, et al. A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO I. MELagatran for THRombin inhibition in Orthopaedic surgery. **Thromb Haemost** 2002;87(2):231-7.
10. Welin L, Gustafsson D. Melagatran for thrombin inhibition in orthopaedic surgery. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. **Lancet** 2002;360(9344):1441-7.
11. News from the ASH meeting... **Inpharma Weekly**. 2002;1319:13.
12. Mouret P. Der orale direkte Thrombininhibitor Ximelagatran [The oral direct thrombin inhibitor ximelagatran prophylaxis of venous thromboembolism in hip and knee replacement]. **Hamostaseologie** 2002;22(3):21-4.
13. Harenberg J, Ingrid J, Tivadar F. Treatment of venous thromboembolism with the oral thrombin inhibitor, ximelagatran. **Israel Med Assoc J** 2002;4(11):1003-5.
14. Wahlander K, Lapidus L, Olsson CG, Thuresson A, Ericksson UG, Larson G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in acute treatment of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis. **Thromb Res** 2002;107(3-4):93-9.
15. Whaler K, Larson G, Lindahl TL, Anderson C, Frison L, Gustafsson D, et al. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene G20210A mutations as potential risk factors for venous thromboembolism after total hip or total knee replacement surgery. **Thromb Haemost** 2002;87(4):580-5.
16. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? **JAMA** 2003;291(19):2554-9.
17. Fondaparinux: new preparation. No better than LMWH in preventing pulmonary embolism. **Prescrire Int** 2003;12(63):3-5.
18. Future cardiovascular and diabetes blockbusters - where are they coming from? **DataMonitor** 2002 Oct 24;BFHC0504. Available: http://www.canbiotech.com/reportsStore_2493.asp?itemId=63&countryCode=CA (accessed 2003 Jan 24).

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 (enligne seulement)