



numéro 62  
novembre 2004

# Le ximélagatran dans la prévention des complications cardiovasculaires

### Sommaire

- ✓ **Le ximélagatran (Exanta®) est le premier anti-coagulant oral d'une nouvelle classe appelée les inhibiteurs directs de la thrombine.**
- ✓ **Deux études indiquent que le ximélagatran est à tout le moins aussi efficace que la warfarine dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients à risque élevé souffrant de fibrillation auriculaire. Le médicament réduirait également la fréquence des principales complications cardiovasculaires consécutives à un infarctus du myocarde, comparativement au placebo.**
- ✓ **L'administration du ximélagatran ne nécessite pas d'adaptation posologique ni de surveillance biochimique régulière des éléments sanguins.**
- ✓ **À l'instar de la warfarine, le risque hémorragique s'accroît avec l'augmentation de la dose du ximélagatran. Toutefois, aucun antidote particulier ne peut contrer l'hémorragie causée par le ximélagatran le cas échéant.**
- ✓ **Le profil de sécurité du ximélagatran ne sera pas entièrement tracé tant et aussi longtemps qu'une surveillance et une évaluation plus approfondies ne préciseront le risque de toxicité hépatique et les interactions médicamenteuses.**

### La technologie

Le ximélagatran (Exanta®) est le premier anticoagulant oral d'une nouvelle classe appelée les inhibiteurs directs de la thrombine<sup>1</sup>. Par suite de l'absorption, le médicament est converti en sa forme active, le mélagatran<sup>1</sup>. Le ximélagatran exerce son effet anticoagulant en se liant directement à la thrombine (libre ou fixée au caillot), prévenant ainsi la transformation du fibrinogène en fibrine, principal constituant du caillot sanguin<sup>2</sup>. À l'encontre de la warfarine, le ximélagatran a une faible propension aux interactions médicamenteuses, et il peut être administré à dose fixe sans qu'il soit nécessaire d'exercer une surveillance biochimique étroite<sup>1,3</sup>.

### Stade de la réglementation

En Europe, l'usage du ximélagatran est autorisé dans la prévention de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) à la suite de l'arthroplastie totale de la hanche (ATH) ou de l'arthroplastie totale du genou (ATG)<sup>4</sup>. Le produit a été commercialisé dans sept pays européens dans la foulée de cette indication<sup>4</sup>. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a refusé dernièrement d'approuver la mise en marché du médicament dans la prévention de la MVTE par suite d'ATG, dans la prévention secondaire de longue durée de la MVTE et dans la prévention de l'AVC chez les personnes souffrant de fibrillation auriculaire (FA)<sup>4</sup>.

### Groupe cible

#### Fibrillation auriculaire

Forme la plus courante d'arythmie soutenue<sup>5</sup>, la FA voit sa fréquence augmenter chez l'homme et la femme de plus de 40 ans, et encore plus après l'âge de 65 ans. Près de 10 % des personnes âgées de plus de 80 ans souffrent de FA<sup>5</sup>. Cette affection représente un facteur de risque important de l'AVC<sup>6</sup>; chaque année en moyenne, 5 % des personnes souffrant de FA non valvulaire subissent un AVC ischémique<sup>5,6</sup>. Lorsque le risque est élevé, cette proportion peut aller de 12 % à 15 %<sup>6</sup>. Les facteurs de risque élevé comprennent une thromboembolie antérieure, l'âge supérieur à 75 ans, une affection valvulaire mitrale, la présence d'une valvule prothétique, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque<sup>5,7</sup>. Le diabète sucré, la coronopathie, l'âge de 65 à 75 ans et l'hyperthyroïdie constituent des facteurs de risque modéré<sup>5,7</sup>.

#### Période subséquente à l'infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde (IM) aigu se range dans l'une ou l'autre des catégories suivantes : avec élévation du segment ST (STEMI) ou sans élévation du segment ST (NSTEMI). Ce dernier est moins étendu que le STEMI. Le taux de mortalité pendant l'hospitalisation par suite d'un IM aigu va de 5 % à 15 %, selon l'âge<sup>8</sup>.

## Pratique courante

### Fibrillation auriculaire

Des études démontrent qu'un anticoagulant oral diminue le risque d'AVC en présence de FA, et que cette stratégie est plus efficace que l'administration quotidienne d'acide acétylsalicylique (aspirine) seul chez les patients à risque élevé<sup>5,9</sup>. Toutefois, l'hémorragie est plus fréquente sous anticoagulants que sous aspirine<sup>5</sup>. À ce chapitre, l'hémorragie cérébrale est la plus redoutée, parce que dans bien des cas elle est mortelle ou elle entraîne une incapacité permanente<sup>5</sup>. Dans la sélection des patients souffrant de FA en vue d'une anticoagulation, il importe de tenir compte du risque individuel d'AVC et d'hémorragie<sup>5,9</sup>. La warfarine à dose variable, dans l'objectif d'un Rapport international normalisé (RIN) de deux ou de trois, est recommandée dans la FA en présence d'un facteur de risque élevé ou de plus d'un facteur de risque modéré<sup>7,10</sup>. L'administration de warfarine nécessite la surveillance constante du RIN et une vigilance particulière à l'égard des interactions médicamenteuses<sup>10</sup>. L'aspirine est appropriée dans la FA chez les personnes à risque bas<sup>7,10</sup>.

### Période subséquente à l'infarctus du myocarde

Les antiplaquettaires et anticoagulants font partie du traitement initial d'un IM aigu, mais l'ischémie peut survenir à l'arrêt de l'anticoagulant<sup>11</sup>. La question de savoir s'il faut continuer l'anticoagulation par la warfarine à la suite d'un IM aigu soulève la controverse<sup>8</sup>. La warfarine à dose modérée, combinée à l'aspirine, pourrait être plus efficace que l'aspirine seule dans la prévention de l'ischémie récurrente, même si elle augmente légèrement le risque d'hémorragie importante<sup>10</sup>.

## Données probantes

Deux essais cliniques de phase III étudient le ximélagatran dans la prévention de l'AVC chez des personnes souffrant de FA. Un essai clinique de phase II examine le médicament dans la prévention secondaire par suite d'un IM.

### Prévention de l'AVC en présence de FA

Les essais cliniques SPORTIF III et V (Stroke Prevention using an ORal Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation) ont été conçus pour mettre à l'épreuve la non-infériorité du ximélagatran par rapport à la warfarine, d'après une différence <2 % du taux de complications<sup>12</sup>. L'essai SPORTIF III, qui

s'est déroulé à 259 établissements dans 23 pays d'Europe, d'Asie et d'Australasie<sup>12</sup>, est un essai randomisé, ouvert, à contrôle parallèle, dont les paramètres d'intérêt ont été évalués à l'aveugle<sup>12</sup>. D'autre part, les résultats préliminaires de l'essai SPORTIF V, essai nord-américain, multicentrique, randomisé, à double insu, selon la technique du double placebo, ont été rendus publics dernièrement<sup>13</sup>. Les deux études comptent des personnes souffrant de FA non valvulaire et présentant au moins un facteur de risque d'AVC qui sont réparties de façon aléatoire dans les groupes du ximélagatran à dose fixe (36 mg deux fois par jour) et de la warfarine à dose variable (RIN cible de 2 ou 3)<sup>12,13</sup>. L'étude SPORTIF III autorise l'administration d'aspirine à la dose maximale de 100 mg par jour<sup>12</sup>; on ne sait rien à ce sujet concernant l'essai SPORTIF V. Le principal critère de jugement dans les deux études SPORTIF est l'incidence de tous les AVC (ischémiques ou hémorragiques) et des complications emboliques systémiques, en fonction d'une analyse suivant le principe de vouloir traiter. La mortalité toutes causes confondues, l'accident vasculaire ischémique transitoire, l'IM et des combinaisons de ces éléments forment les paramètres d'intérêt secondaires<sup>12,13</sup>. Il n'y a pas de différence statistiquement significative du taux de complications entre les groupes SPORTIF, tant sous l'angle du principal critère de jugement (voir le tableau 1) que sous l'angle du principal critère de jugement et de la mortalité (DRA : -0,9 %; p=0,15 s'agissant de SPORTIF III; DRA : 0,10 %; p=0,86 quant à SPORTIF V). D'après ces données probantes, le ximélagatran est tout aussi efficace que la warfarine dans la prévention de l'AVC chez des personnes à risque élevé souffrant de FA, quoique l'écart de 2 % pour établir la non-infériorité soit trop libéral aux yeux de la FDA<sup>14</sup>.

**Tableau 1** : Efficacité du ximélagatran dans la prévention de l'AVC

| Essai                                | Principal critère de jugement <sup>a</sup> |                |                     |
|--------------------------------------|--|----------------|---------------------|
|                                      | Ximélagatran<br>%                          | Warfarine<br>% | DRA<br>(valeur p)   |
| SPORTIF III <sup>12</sup><br>n=3 407 | 1,6*                                       | 2,3*           | -0,7 %<br>(p=0,10)  |
| SPORTIF V <sup>13</sup><br>n=3 922   | 1,6**                                      | 1,2**          | +0,45 %<br>(p=0,13) |

<sup>a</sup>Fréquence de tous les AVC et complications emboliques systémiques; DRA=différence de risque absolu; \*par patient-année; \*\*par an.

### Prévention des complications cardiovasculaires à la suite d'un IM

L'étude ESTEEM (Efficacy and Safety of the oral direct Thrombin inhibitor ximélagatran in patients with recent Myocardial damage), de phase II, randomisée, contrôlée par placebo et à double insu, est

une étude de détermination de la dose portant sur 1 883 personnes et qui s'est déroulée dans 18 pays<sup>15</sup>. Les participants, ayant subi un IM aigu (STEMI ou NSTEMI) dans les 14 derniers jours, sont répartis dans les groupes du ximélagatran en administration orale aux doses de 24 mg, 36 mg, 48 mg et 60 mg deux fois par jour et du placebo pendant six mois. La thérapie par le médicament est instaurée dans les six à 12 heures de l'arrêt de l'héparine. Tous les participants prennent également de l'aspirine à raison de 160 mg une fois par jour. Dans les quatre groupes du ximélagatran combinés, le risque de survenue des principaux paramètres d'intérêt (la mortalité toutes causes confondues, l'IM non fatal et l'ischémie récurrente grave) est beaucoup moindre que dans le groupe du placebo [16,3 % contre 12,7 % (ratio de risque (RR)=0,76; IC 95 % : 0,59 à 0,98)]. L'efficacité ne varie pas en fonction de la dose<sup>15</sup>.

## Effets indésirables

Dans les essais SPORTIF, la fréquence de l'hémorragie importante est la même dans tous les groupes d'intervention (voir le tableau 2a). D'autre part, le taux global d'hémorragie (importante et légère) est beaucoup plus bas sous traitement par le ximélagatran (voir le tableau 2b). Dans l'essai SPORTIF III, 18 % de la population à l'étude est traitée par l'aspirine également, et ce groupe est marqué par une fréquence beaucoup plus élevée de l'hémorragie en général que celle chez les personnes ne prenant pas d'aspirine<sup>12</sup>. Dans l'étude ESTEEM, il n'y a pas de différence entre le groupe du placebo et les groupes du ximélagatran combinés quant à la fréquence de l'hémorragie importante (RR : 1,97; IC 95 % : 0,80 à 4,84).

Le taux d'hémorragie globale est cependant plus élevé dans les groupes du ximélagatran combinés (RR : 1,76; IC 95 % : 1,38 à 2,25) et ce risque s'accroît avec la dose<sup>15</sup>. L'administration concomitante d'aspirine ou l'élévation de la dose du ximélagatran peuvent hausser le risque d'hémorragie.

Dans les essais SPORTIF, 6 % des personnes traitées par le ximélagatran présentent une élévation de l'alanine aminotransférase (ALT) sérique de plus de trois fois la limite supérieure de l'écart normal (LSEN), alors que cette élévation ne se remarque que chez environ 1 % des personnes traitées par la warfarine<sup>12,13</sup> (voir le tableau 3). Dans l'essai ESTEEM, 11 % des participants des groupes du ximélagatran combinés présentent une élévation générale de l'ALT de plus de trois fois la LSEN (4 % une élévation de

**Tableau 2a** : Sécurité du ximélagatran – hémorragie importante

| Essai                                | Hémorragie importante* |                                 |          |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------------------|----------|
|                                      | Ximélagatran %         | Témoin % (comparateur)          | Valeur p |
| SPORTIF III <sup>12</sup><br>n=3 407 | 1,3 <sup>a</sup>       | 1,8 <sup>a</sup><br>(warfarine) | p=0,2281 |
| SPORTIF V <sup>13</sup><br>n=3 922   | 2,4                    | 3,1<br>(warfarine)              | PI       |
| ESTEEM <sup>15</sup><br>n=1 883      | 2 <sup>b</sup>         | 1<br>(placebo)                  | PI       |

**Tableau 2b** : Sécurité du ximélagatran – hémorragie globale

| Essai                                | Hémorragie globale (importante et légère**) |                                  |          |
|--------------------------------------|---|----------------------------------|----------|
|                                      | Ximélagatran %                              | Témoin % (comparateur)           | Valeur p |
| SPORTIF III <sup>12</sup><br>n=3 407 | 25,8 <sup>a</sup>                           | 29,8 <sup>a</sup><br>(warfarine) | p=0,0065 |
| SPORTIF V <sup>13</sup><br>n=3 922   | 37  | 47<br>(warfarine)                | p<0,0001 |
| ESTEEM <sup>15</sup><br>n=1 883      | 22 <sup>b</sup>                             | 13<br>(placebo)                  | PI       |

\*Hémorragie importante : fatale, dans des zones anatomiques vitales, chute notable de l'hémoglobine, nécessite une transfusion; \*\*hémorragie légère : autre saignement, notamment celui provoquant l'arrêt du traitement; <sup>a</sup>par patient-année, selon l'analyse en intention de traitement; <sup>b</sup>groupes du ximélagatran combinés; PI=pas indiqué.

trois à cinq fois la LSEN, 7 % une élévation de plus de cinq fois la LSEN), comparativement à 2 % des personnes du groupe du placebo (1 % une élévation de trois à cinq fois la LSEN, 1 % une élévation de plus de cinq fois la LSEN)<sup>15</sup>. L'élévation de l'ALT est proportionnelle à la dose du ximélagatran, variant de 7 % à la dose de 24 mg à 13 % à la dose de 60 mg<sup>15</sup>. Dans tous les essais, l'élévation est en général asymptomatique, décelée de deux à six mois suivant le début du traitement, et elle s'estompe au bout du compte (même si le médicament est toujours administré); l'élévation ne s'accompagne pas d'incidents indésirables graves<sup>12,15</sup>. Dans son examen des deux essais cliniques SPORTIF, la FDA met en évidence deux décès probablement dus à la toxicité hépatique du ximélagatran<sup>14</sup>.

**Tableau 3** : Sécurité du ximélagatran – taux d'élévation d'ALT

| Essai                     | Élévation d'ALT >3 fois LSEN |          |          |
|---------------------------|------------------------------|----------|----------|
|                           | Ximélagatran %               | Témoin % | Valeur p |
| SPORTIF III <sup>12</sup> | 6                            | 1        | p<0,0001 |
| SPORTIF V <sup>13</sup>   | 6                            | 0,8      | p<0,001  |
| ESTEEM <sup>15</sup>      | 11                           | 2        | p<0,0001 |

## Administration et coût

D'après les deux essais cliniques sur la prévention de l'AVC, la dose recommandée de ximélagatran sera vraisemblablement de 36 mg en administration orale

deux fois par jour, tandis que la dose de 24 mg deux fois par jour sera mise à l'épreuve dans les futurs essais cliniques sur la prévention des complications cardiovasculaires suite à un IM. Le coût du médicament au Canada n'est pas encore connu.

## Activités dans le domaine

Un autre inhibiteur direct de la thrombine en administration orale, BIBR 1048, fait l'objet d'une étude de phase II dans la prévention de l'AVC en présence de FA<sup>6,16</sup>.

## Taux d'utilisation

Dans un contexte où la population vieillit et où la survie des personnes ayant subi un accident cardiaque s'améliore, l'utilisation d'anticoagulants ne fera que s'accroître. À l'instar de la warfarine, le ximélagatran réduit la thrombose mais augmente le risque d'hémorragie. Compte tenu de la nécessité d'adopter des mesures de précaution pour garantir l'usage sûr de la warfarine, le ximélagatran pourrait prendre la place de cette dernière dans certains cas de FA. À noter que le ximélagatran est également à l'étude dans la prévention<sup>17-23</sup> et le traitement<sup>24</sup> de la MVTE.

## Questions d'implantation

Des données probantes indiquent que le ximélagatran est tout aussi efficace que la warfarine dans la prévention de l'AVC. Néanmoins, seuls des essais cliniques de phase III sur la prévention secondaire détermineront la sécurité et l'efficacité du médicament dans la période subséquente à l'IM. Le risque d'hémorragie serait du même ordre que celui associé à l'utilisation de la warfarine, quoique si une hémorragie survient, il n'y a pas d'antidote particulier pour contrer l'effet anticoagulant<sup>16</sup>. La sécurité du ximélagatran, utilisé avec d'autres médicaments comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des statines, n'a pas été évaluée. Si l'usage du ximélagatran se répand, il deviendra nécessaire de l'étudier dans des populations particulières (comme chez les insuffisants rénaux ou les femmes enceintes). La surveillance postcommercialisation permettra de déterminer le risque réel de toxicité hépatique. Vu que le coût du médicament est inconnu, sa rentabilité est encore indéterminée.

## Références

1. Boos CJ, et al. *Curr Controlled Trials Cardiovasc Med* 2004;5(1):3.
2. Weitz J. *Semin Vasc Med* 2003;3(2):131-7.
3. Hrebickova L, et al. *Heart Dis* 2003;5(6):397-408.
4. AstraZeneca receives action letter from FDA for Exanta® (ximelagatran) [news release]. London: AstraZeneca International; 2004 Oct 11. Available: <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/3285.aspx> (accessed 2004 Oct 28).
5. Albers GW, et al. *Chest* 2001;119(1 Suppl):194S-206S.
6. Donnan GA, et al. *Lancet Neurol* 2004;3(5):305-8.
7. Fuster V, et al. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):1231-66.
8. Stringer KA, et al. In: DiPiro JT, et al, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p.251-71.
9. Man-Son-Hing M, et al. *Arch Intern Med* 2003;163(13):1580-6.
10. Hirsh J, et al. *Chest* 2001;119(1 Suppl):8S-21S.
11. Granger CB, et al. *Circulation* 1995;91(7):1929-35.
12. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. *Lancet* 2003;362(9397):1691-8.
13. Halperin J. Presentation at American Heart Association Scientific Sessions 2003; 2003 Nov9-12; Orlando (FL).
14. Desai M. *NDA 21-686. ximelagatran (H376/95). Indication: prevention of stroke and thromboembolic complications associated with atrial fibrillation*. Rockville (MD): Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration; 2004. Available: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4069B1\\_06\\_FDA-Backgrounder-C-R-MOR.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4069B1_06_FDA-Backgrounder-C-R-MOR.pdf) (accessed 2004 Oct 7).
15. Wallentin L, et al. *Lancet* 2003;362(9386):789-97.
16. Gustafsson D. *J Intern Med* 2003;254(4):322-34.
17. Eriksson BI, et al. *Thromb Haemost* 2003;89(2):288-96.
18. Eriksson BI, et al. *J Thromb Haemost* 2003;1(12):2490-6.
19. Colwell CW, et al. *J Thromb Haemost* 2003;1(10):2119-30.
20. Francis CW, et al. *Ann Intern Med* 2002;137(8):648-55.
21. Francis CW, et al. *N Engl J Med* 2003;349(18):1703-12.
22. Colwell CW, et al. Presentation at American Society of Hematology 45th Annual Meeting and Exposition; 2003 Dec 6-9; San Diego. Available: <http://www.hematology.org/meeting/abstracts.cfm>.
23. Schulman S, et al. *N Engl J Med* 2003;349(18):1713-21.
24. Francis CW, et al. Presentation at American Society of Hematology 45th Annual Meeting and Exposition; 2003 Dec 6-9; San Diego. Available: <http://www.hematology.org/meeting/abstracts.cfm>.

**Citer comme suit :** Molckovsky D, Boucher M. *Le ximélagatran dans la prévention des complications cardiovasculaires* [Notes sur les technologies de la santé en émergence numéro 62]. Ottawa : L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2004.

\*\*\*\*\*

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants.

**Examineurs :** Chantal Pharand, Pharm.D., faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, Montréal (Québec),  
Muhammed Mandani Pharm.D., M.A. M.P.H., Institut de recherche en services de santé, North York (Ontario).

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
POSTE-PUBLICATIONS  
CONVENTION NU. 40026386  
PORT DE RETOUR GARANTIE À  
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865, AVENUE CARLING  
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8