

POUR DIFFUSION IMMÉDIATE

ARIXTRA® (fondaparinux sodique) A RÉDUIT LE RISQUE DE DÉCÈS ET DE RÉCIDIVE DE CRISE CARDIAQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROME CORONARIEN AIGU

Atlanta, Géorgie, le 14 mars 2006 -- GlaxoSmithKline Inc. a annoncé aujourd'hui les plus récents résultats de l'étude clinique OASIS 6 ayant comparé son antithrombotique, ARIXTRA® (fondaparinux sodique), au traitement standard chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu (SCA) et ayant subi un infarctus du myocarde (IM) avec sus-décalage du segment ST. Les résultats globaux de cette étude ont démontré que le fondaparinux était supérieur au traitement standard (héparine non fractionnée ou placebo) pour réduire le risque de décès et de récurrence de crise cardiaque (réduction du risque de 14 % au jour 30, $p = 0,008$), une réduction significative ayant été observée dès le jour 9 (réduction du risque de 17 %, $p = 0,003$). Le fondaparinux a également produit une baisse significative de la mortalité toutes causes confondues (paramètre d'évaluation secondaire) au jour 9 (réduction du risque de 13 %, $p = 0,043$), baisse qui s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude (réduction du risque de 12 %, $p = 0,029$)¹.

Dans l'étude OASIS 6, la fréquence des hémorragies graves jusqu'au jour 9 a été semblable chez les patients traités par le fondaparinux et ceux recevant le traitement standard. En outre, l'étude OASIS 6 a démontré que le fondaparinux était associé à un rapport avantages/risques net significatif d'après l'ensemble des paramètres d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité (décès, IM et hémorragies graves), et ce, à tous les points d'évaluation (au jour 30, la réduction du risque était de 14 %, $p = 0,005$)¹.

Les résultats de l'étude OASIS 6 (*Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndrome*), qui a évalué plus de 12 000 patients, ont été présentés dans le cadre des séances scientifiques du 55^e congrès annuel de l'*American College of Cardiology* (ACC) à Atlanta, en Géorgie. Ils ont également été publiés aujourd'hui sur le Web dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA). Vous trouverez le texte intégral à l'adresse <http://jama.ama-assn.org/>.

« Les résultats de l'étude OASIS 6 ont démontré que le fondaparinux améliore tant la morbidité que la mortalité et qu'il pourrait s'avérer une option thérapeutique valable dans l'avenir chez les patients présentant un SCA », affirme le docteur Salim Yusuf, chercheur principal de l'étude et professeur de médecine de l'Université McMaster et du *Hamilton Health Sciences*, en Ontario. « Par ailleurs, si on considère le nombre de saignements observés dans le cadre des études OASIS 5 et 6, en plus des

données d'efficacité, le fondaparinux a offert un rapport avantages/risques net favorable en présence de divers types de SCA ».

Les études OASIS 5 et 6 ont été menées chez plus de 32 000 patients à l'échelle mondiale. Les résultats de l'étude OASIS 6 se rapprochent grandement de ceux de l'étude OASIS 5, une vaste étude portant sur le traitement à court terme de patients ayant présenté des douleurs thoraciques (angor instable) ou un infarctus du myocarde (IM sans sus-décalage du segment ST)^{1,2}.

Les résultats de l'étude OASIS 5 ont été présentés en septembre dernier lors du congrès de la Société européenne de cardiologie, et le texte intégral a été publié sur le Web aujourd'hui dans la revue *The New England Journal of Medicine (NEJM)* (<http://content.nejm.org/>)².

À l'heure actuelle, l'emploi d'ARIXTRA n'est pas homologué au Canada en présence de SCA. L'innocuité et l'efficacité d'ARIXTRA chez les patients présentant un SCA n'ont pas fait l'objet d'évaluation par Santé Canada.

ARIXTRA (fondaparinux sodique) est indiqué pour :

- la prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux (TEV) consécutifs à une chirurgie orthopédique des membres inférieurs, par exemple, en cas de fracture de la hanche, de chirurgie du genou ou d'arthroplastie de la hanche, et ce pour une période allant jusqu'à un mois.
- le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë et de l'embolie pulmonaire aiguë³.

Le syndrome coronarien aigu

L'infarctus du myocarde (IM) avec sus-décalage du segment ST fait partie du groupe complexe de maladies coronariennes qu'on appelle syndrome coronarien aigu (SCA). Le SCA est à l'origine d'environ 2,5 millions d'hospitalisations à l'échelle mondiale et représente une cause majeure de décès et de morbidité dans les pays occidentaux⁴. Le SCA comprend principalement les trois affections cardiaques suivantes : l'angor instable, ou douleurs thoraciques, l'IM sans sus-décalage du segment ST et l'IM avec sus-décalage du segment ST; les deux dernières affections sont aussi appelées crises cardiaques^{5,6}. L'IM avec sus-décalage du segment ST est une crise cardiaque grave caractérisée par des lésions myocardiques irréversibles résultant d'un apport sanguin insuffisant au muscle cardiaque (ou ischémie myocardique)⁶.

Le SCA touche environ 3 millions de personnes par année à l'échelle mondiale^{7,8}. Le risque de récurrence de crise cardiaque et de décès d'origine cardiaque est plus élevé dans l'immédiat et à long terme chez les personnes atteintes de ce syndrome⁹.

« Nous avons hâte de présenter ces données aux organismes de réglementation des divers pays, en vue de mettre le fondaparinux à la disposition des médecins et de leurs patients pour traiter le SCA », affirme le docteur Lawson Macartney, premier vice-président, Centre de développement en médecine cardiovasculaire et métabolique, GlaxoSmithKline.

OASIS 6

OASIS 6 est une étude internationale à double insu et à répartition aléatoire évaluant l'efficacité et l'innocuité du fondaparinux chez les patients ayant subi un IM avec sus-décalage du segment ST. Dans le cadre de cette étude, 12 092 patients ont été évalués dans 447 centres de 41 pays¹⁰.

Les patients ont été randomisés pour recevoir des injections de fondaparinux par voie sous-cutanée à raison de 2,5 mg une fois par jour pendant un maximum de 8 jours (6 036 patients), ou encore le traitement standard (héparine non fractionnée ou un placebo; 6 056 patients). Les sujets étaient répartis selon que l'héparine non fractionnée était indiquée ou non, selon le jugement du chercheur¹⁰. Tous les patients ont été suivis pendant un minimum de 90 jours et un maximum de 180 jours¹⁰. Chez la plupart des patients, on a également eu recours à un médicament ou une intervention médicale pour aider à débloquer une artère du cœur obstruée.

L'objectif principal était d'évaluer si le fondaparinux était supérieur au traitement standard (héparine non fractionnée ou placebo) pour prévenir les décès et récurrences d'infarctus du myocarde (IM) jusqu'au jour 30 chez des patients ayant subi un IM avec sus-décalage du segment ST. Le paramètre d'évaluation de l'innocuité du fondaparinux comparativement au traitement standard était le nombre d'hémorragies graves survenues jusqu'au jour 9¹⁰.

Les objectifs secondaires consistaient à évaluer si le fondaparinux présente un effet bénéfique comparativement au traitement standard pour prévenir les décès et les récurrences d'IM jusqu'au jour 9, à établir si cet effet se maintient jusqu'aux jours 90 et 180, et à évaluer si le fondaparinux est supérieur au traitement standard pour prévenir les décès, récurrences d'IM et ischémies réfractaires à tous les points d'évaluation. Les paramètres d'évaluation de l'innocuité étaient les saignements mineurs et majeurs et les manifestations indésirables¹⁰.

LE FONDAPARINUX SODIQUE

Le fondaparinux est le premier d'une classe d'antithrombotiques qui inhibent le facteur X activé (Xa) de façon sélective. Le facteur Xa est une protéine centrale dans le processus de coagulation. Dans le

traitement de la thrombose, le facteur Xa joue un rôle de premier plan dans la production de thrombine, une protéine du sang qui facilite la coagulation.

ARIXTRA est le premier inhibiteur sélectif du facteur Xa, une protéine centrale dans le processus de coagulation. ARIXTRA a été homologué au Canada pour la prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux (TEV), y compris les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires, et ce pour une période allant jusqu'à un mois chez les patients subissant une chirurgie orthopédique des membres inférieurs comme une fracture de la hanche, un remplacement de genou ou une arthroplastie de la hanche³. En outre, ARIXTRA est indiqué pour le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë et de l'embolie pulmonaire aiguë.

Renseignements importants concernant l'innocuité

Contre-indications

Au Canada, ARIXTRA est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité au fondaparinux ou à l'un des ingrédients de sa formulation;
- une thrombopénie accompagnée d'un test *in vitro* positif pour les anticorps antiplaquettaires en présence de fondaparinux sodique;
- un saignement actif significatif au plan clinique;
- une endocardite bactérienne aiguë;
- une insuffisance rénale grave³.

Les effets indésirables les plus courants ($\geq 2\%$) observés chez les patients dans l'ensemble des essais cliniques ont été l'anémie, la fièvre, les nausées, l'œdème, la constipation, les éruptions cutanées, les vomissements, l'insomnie, l'écoulement accru de la plaie, l'hypokaliémie, l'infection des voies urinaires, les étourdissements, le purpura, l'hypotension, la confusion, l'éruption bulleuse, la rétention urinaire, l'hématome, la diarrhée, la dyspepsie, l'hémorragie postopératoire et les céphalées.

À propos de GlaxoSmithKline

À titre de géant mondial voué à la recherche dans le domaine des médicaments et des soins de santé, GlaxoSmithKline Inc. est résolue à améliorer la qualité de la vie en aidant les gens à être plus actifs, à se sentir mieux et à vivre plus longtemps. En 2004 seulement, GSK a consacré plus de 140 millions de dollars à la recherche-développement, ce qui en fait l'une des 15 entreprises qui investissent le plus à ce chapitre au Canada. Membre du programme Imagine, elle est également reconnue année après année comme l'un des 50 meilleurs employeurs au Canada.

Pour tout complément d'information :

Peter Gay Service des communications de GlaxoSmithKline
Hill & Knowlton (905) 819-3363
(416) 413-4732 (bureau) (514) 956-3121 (Québec)
(416) 523-1420 (cellulaire)
peter.gay@hillandknowlton.ca

Références :

1. Late-breaking clinical data: The Impact of Fondaparinux, a Synthetic Factor Xa Inhibitor on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction: Results of the Michelangelo-OASIS 6 Trial. American College of Cardiology, 14 March 2006.
2. Mehta S.R. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,000 high risk patients with ACS without ST elevation; the OASIS 5 Michelangelo programme. European Society of Cardiology, 5 September 2005 (http://www.escardio.org/knowledge/OnlineLearning/slides/ESC_Congress_2005/Mehta-FP1332); and Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organisation to Assess Strategies in Acute Ischaemic Syndromes) - 5 Investigators. *N Engl J Med.* 2006; In Press
3. Monographie d'ARIXTRA, 28 février 2006
4. Acute Coronary Syndrome: Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *British Medical Journal*, 7 June 2003; 326:1259-1261.
5. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *American Family Physician*, 1 July 2005, Volume 72, Number 1.
6. New Guidelines Emphasize Need for Speed When Chest Pain Strikes. *American Heart Association Journal Report*, 14 June 2004.
7. Acute MI, *Cardium Study #49*, Decision Resources, March 2003.
8. Acute Coronary Syndrome: NSTEMI, *Cardium Study #2*, Decision Resources, July 2005.
9. Yusuf S, Flather M, Pogue J *et al.* Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998;352:507-14.
10. The Michelangelo Studies: OASIS 6 (STEMI). Population Health Research Institute. (<http://www.ccc.mcmaster.ca/oasis6/index.html>).