

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32820 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4465; A61K 9/16; A61P 7/00**
(43) Date de publication : **01.11.2011**

(21) N° Dépôt : **33876**
(22) Date de Dépôt : **20.05.2011**
(30) Données de Priorité : **21.11.2008 US 61/116,976**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2009/006240 20.11.2009**
(71) Demandeur(s) : **IROKO CARDIO LLC, NAVY YARD CORPORATE CENTER ONE CRESCENT DRIVE, SUITE 400 PHILADELPHIA, PA 19112 (US)**
(72) Inventeur(s) : **VALGIMIGLI, Marco**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **PROCEDE POUR REDUIRE LA THROMBOCYTOPENIE ET LA MORTALITE ASSOCIEE A LA THROMBOCYTOPENIE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés pour réduire le risque de mortalité et morbidité associé à la thrombocytopénie, et pour réduire le risque de devenir thrombocytopénique, chez des patients dont le traitement requiert l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Les procédés mettent en Suvre l'administration d'un sel pharmaceutiquement acceptable de tirofiban.

ABREGE

Procédé pour réduire la thrombocytopénie et la mortalité associée à la thrombocytopénie.

On décrit des procédés de réduction du risque de mortalité et de morbidité associée à la thrombocytopénie, et de réduction du risque de devenir thrombocytopénique, chez des patients dont le traitement exige une inhibition de l'agrégation des plaquettes. Les procédés impliquent l'administration d'un sel pharmaceutiquement acceptable du tirofiban.

3282

01 NOV 2011

5 Procédé pour réduire la thrombocytopénie et la mortalité associée à la thrombocytopénie.

10

ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

La réactivité des plaquettes (à savoir, activation et agrégation) est importante dans la pathogenèse des complications après intervention coronaire percutanée (PCI) et le degré d'inhibition de plaquettes pendant et immédiatement après la PCI est critique pour une protection contre d'autres événements ischémiques. Ces événements comprennent une récurrence d'infarctus, une ré-occlusion du vaisseau cible et d'autres désordres vaso-occlusifs. Ces événements peuvent se produire spontanément ou en réponse à une procédure cardiaque invasive, comme la PCI, un pontage par greffe de l'artère coronaire ou périphérique et un remplacement de valve cardiaque.

25 Historiquement, de nombreuses mesures ont été prises pour inhiber l'agrégation des plaquettes. Parmi ces mesures, on trouve l'administration intraveineuse d'inhibiteurs du complexe de récepteur des glycoprotéines (GP) IIb/IIIa. Ces inhibiteurs comprennent l'abciximab, 30 le tirofiban et l'eptifibatide. Ces inhibiteurs doivent être utilisés en même temps que les traitements connus pour déclencher l'agrégation non désirée des plaquettes (par exemple, administration d'héparine non fractionnée).

Cependant, il a été largement observé également, qu'il existe des risques inhérents associés à l'administration des inhibiteurs de GP IIb/IIIa. Ces risques comprennent des hémorragies majeures et mineures et plus particulièrement, le déclenchement d'une thrombocytopénie. Il a été observé en fait, que certains patients qui ont échappé à une récurrence d'infarctus, mais qui décèdent quand même après une PCI, peuvent en fait souffrir de, et même succomber aux effets (essentiellement, saignements gastro-intestinaux et crâniens) de la thrombocytopénie induite par un traitement avec des inhibiteurs d'agrégation des plaquettes.

Chez des patients avec infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI), la réactivité des plaquettes est associée à la sévérité du dommage myocardique¹ et fortement corrélée à différentes mesures de la reperfusion myocardique, y compris la récupération du segment ST après traitement^{2, 3}. Dans une étude récente de l'abciximab par rapport à un placebo chez des patients subissant une angioplastie primaire, le degré de résolution du segment ST est significativement amélioré avec l'abciximab⁴, comme l'est le taux de mortalité à 12 mois⁵. Le tirofiban appartient à la même classe d'agents antiplaquettaires que l'abciximab, à savoir des inhibiteurs de glycoprotéine IIb/IIIa. Cependant, le tirofiban diffère de l'abciximab au niveau des profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques⁶.

Tout comme l'abciximab, le tirofiban inhibe l'activité des plaquettes par le blocage du récepteur plaquettaire de glycoprotéines IIb/IIIa, mais contrairement à l'abciximab, le tirofiban exerce un antagonisme compétitif et rapidement réversible et

n'inhibe pas d'autres intégrines β_3 , comme le récepteur de vitronectine, à la surface des cellules vasculaires ou le récepteur Mac-1 activé sur les leucocytes⁷. Traditionnellement, ceux-ci ont été considérés comme des cibles cruciales pour expliquer les effets de l'abciximab, en particulier sur la microcirculation au cours de l'infarctus du myocarde⁸.

La première comparaison par substitution entre l'aciximab et le tirofiban a été réalisée sur base de la conservation d'une différence d'au moins 50% de l'effet de l'abciximab par comparaison à celui du placebo⁹. Dans cette étude, l'abciximab est supérieur au tirofiban concernant le point final combiné préspecifié⁹. Ce résultat provient du taux élevé d'infarctus du myocarde périprocédural dans le groupe du tirofiban, suggérant une inhibition précoce inadéquate des plaquettes lors de l'utilisation d'un régime à la seringue (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)⁹. Des études suivantes de dosage ont montré que l'augmentation de la dose de tirofiban à la seringue de 10 à 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ procure un niveau optimal d'inhibition des plaquettes¹⁰, et plusieurs études indépendantes de pharmacocinétique suggèrent que le tirofiban, à dose accrue, peut même conduire à une inhibition plus uniforme des plaquettes que l'abciximab¹¹⁻¹³. Actuellement, trois petites études monocentriques^{11, 14, 15} et une étude randomisée multicentrique, arrêtée prématurément¹⁶ ont comparé le tirofiban à haute dose à l'abciximab chez 719 patients subissant une PCI ; cependant, aucune de ces études n'a été réalisée de manière adéquate pour évaluer la comparaison entre les deux médicaments.

Il existe un besoin en un traitement, qui présente l'effet désiré d'inhibition de l'agrégation des plaquettes, mais dans lequel il existe en même temps, une

réduction de la thrombocytopénie et de la mortalité associée à la thrombocytopénie, en particulier chez les patients susceptibles de thrombocytopénie.

L'induction de la thrombocytopénie après administration de tirofiban a été observée, mais pas en quantités significativement plus élevées par comparaison au placebo ou au traitement nul. Il a été supposé que le tirofiban, en tant qu'antagoniste du récepteur de GP IIb/IIIa, avait un profil de risques comparable aux autres médicaments de cette classe.

BREF RESUME DE L'INVENTION

La présente invention est la découverte que de manière surprenante, une injection à la seringue à forte dose (HDB) de chlorhydrate de tirofiban, suivie d'une injection continue de chlorhydrate de tirofiban pendant plusieurs heures résulte en une incidence significativement réduite de la thrombocytopénie et de la morbidité et la mortalité associées à la thrombocytopénie, par comparaison aux effets de l'abciximab.

BREVE DESCRIPTION DES DESSINS

La figure 1 montre les résultats d'une analyse de non-infériorité du tirofiban par comparaison à l'abciximab.

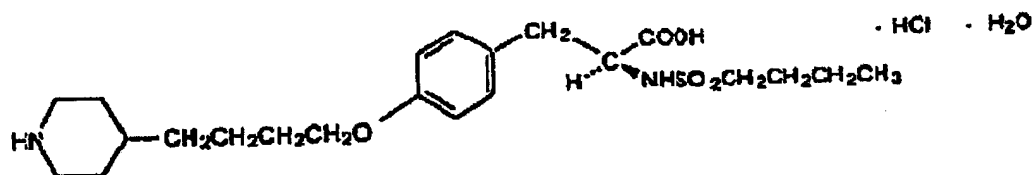
La figure 2 montre l'effet de la thrombocytopénie sur l'avenir de patients soumis à une procédure PCI primaire.

La figure 3 montre les résultats de comparaison de l'impact de la thrombocytopénie sur la mortalité de patients traités avec le tirofiban HDB ou l'abciximab.

La figure 4 montre les résultats de la comparaison de la probabilité de patients souffrant d'un événement clinique (décès ou infarctus du myocarde) au cours des huit mois de traitement avec le tirofiban HDB ou l'abciximab.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Le chlorhydrate de tirofiban, disponible dans le commerce sous forme d'AGGRASTAT®, est un inhibiteur non peptidique du récepteur de GP IIb/IIIa des plaquettes, le récepteur de surface le plus important des plaquettes, impliqué dans l'agrégation des plaquettes. Il est décrit chimiquement comme le monochlorhydrate de N-(butylsulfonyl)-O-[4-(4-pipéridinyl)butyl]-L-tyrosine ou le chlorhydrate de l'acide 2-S-(n-butylsulfonylamino)-3-[4-(pipéridin-4-yl)butyloxyphényl]propionique et est décrit dans le brevet U.S. N°5 292 756. Sa structure est :



D'octobre 2004 à avril 2007, une étude multinationale ouverte, de phase III sur 745 patients ayant souffert d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI), intitulée « Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab with Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study » (MULTISTRATEGY) a été réalisée. Le concept de base de l'étude a été détaillé antérieurement¹⁷. Brièvement, les patients sont répartis

25

30

au hasard en utilisant un plan factoriel 2x2, dans l'une des quatre stratégies d'intervention de perfusion : abciximab avec stent non enrobé ; abciximab avec stent éluant le sirolimus ; chlorhydrate de tirofiban HDB avec stent non enrobé ; ou chlorhydrate de tirofiban HDB avec stent éluant le sirolimus. Les caractéristiques des patients sont similaires pour les quatre groupes, excepté qu'il existe une légère prévalence des attaques ischémiques transitoires antérieures dans les groupes tirofiban/stent non enrobé. Les critères d'incorporation sont : (1) douleur dans la poitrine pendant plus de 30 minutes avec élévation électrocardiographique du segment ST de 1 mm ou plus dans deux têtes contiguës ou plus de l'électrocardiogramme, ou avec un nouveau bloc de branche gauche, et (2) admission dans les 12 heures suivant le début des symptômes ou de 12 à 24 heures après le début avec mise en évidence d'une ischémie continue. Les critères d'exclusion comprennent l'administration de fibrinolytiques au cours des 30 jours précédents, une opération chirurgicale importante dans les 15 jours, et un saignement important ou une attaque précédente au cours des six derniers mois. Immédiatement après que les critères d'éligibilité ont été satisfaits et avant visualisation des artères coronaires par angiographie, le médecin traitant de chaque site d'investigation effectue les attributions ouvertes des traitements à l'étude via des enveloppes scellées. La randomisation est obtenue avec une séquence statistique générée par ordinateur 1:1:1:1, fournie par un statisticien académique, sans stratification, en blocs de 30.

On administre le chlorhydrate de tirofiban à la seringue à forte dose (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$), puis par injection continue (0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ pendant 18/24 heures). Ce

type de régime est décrit dans le brevet U.S. N°6 770 660. L'abciximab est administré à la seringue à 0,25 mg/kg, puis par injection continue à 0,125 µg/kg/minute pendant 12 heures. L'administration des deux médicaments commence au premier contact médical, avant l'insertion de l'introducteur artériel. On administre de l'héparine à 40-70 U/kg, pour cibler un temps de coagulation activée d'au moins 200 secondes. Les patients reçoivent de l'aspirine (160-325 mg oralement ou 250 mg de manière intraveineuse, puis 80-125 mg/jour oralement, indéfiniment) et du clopidogrel (300 mg oralement, puis 75 mg/jour pendant au moins 3 mois).

On enregistre un électrocardiogramme à 12 têtes avant la procédure et 90 minutes après le dernier gonflement de ballon dans l'artère reliée à l'infarctus. Les visites de suivi sont programmées à un, quatre et huit mois.

Les données de tous les patients avec événements terminaux primaires ont été revues par un comité indépendant d'adjudication, dont les membres n'ont pas été informés de l'attribution des traitements. L'adjudication des événements a été réalisée séparément par deux membres, et dans les cas de désaccord, l'opinion d'un troisième membre a été demandée et la décision finale est prise en consensus.

Le comité est responsable également de l'adjudication de tous les événements cliniques selon le Academic Research Consortium¹⁸.

On évalue les changements du segment ST dans l'électrocardiogramme, de manière cumulative avant et 90 minutes après l'intervention. La mesure de l'élévation du segment ST à 0,5 mm près, à 60 ms après le point J est réalisée par un seul cardiologue, qui n'a pas été informé

de l'attribution des traitements. L'accord intra-observateur est de 94,1% ($K=0,82$) pour l'identification de la récupération d'au moins 50% de l'élévation du segment ST pour les 217 patients sélectionnés au hasard (30% de tous les électrocardiogrammes interprétables). Les analyses quantitatives d'angiographie sont réalisées avec un système de détection de contour validé (CAAS II ; Pie Medical, Maastricht, Pays-Bas), et le flux coronaire est classifié selon le critère Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). Les analyses angiographiques et l'évaluation TIMI sont réalisées par un cardiologue indépendant, qui n'a pas été informé de l'attribution des traitements.

On résume les données discrètes sous forme de fréquences, et on effectue les comparaisons avec le test de rapport de vraisemblance χ^2 ou le test exact de Fisher. On exprime les données continues sous forme d'une moyenne (ET) ou du médian et de la plage interquartile selon leur distribution ; on réalise les comparaisons avec une analyse une voie de la variance ou le test de Kruskal-Wallis.

Concernant la comparaison entre les groupes de médicament, un total de 580 patients est nécessaire pour pouvoir détecter à plus de 85%, une différence absolue de 9%, 0,89 en termes de risque relatif, entre les groupes dans la proportion de patients qui ont atteint une résolution d'au moins 50% de l'élévation du segment ST, ce qui correspond à la différence absolue de 50% précédemment observée entre l'abciximab et le placebo⁵, avec un niveau de signification bilatéral de 2,5% et un taux d'événement attendu de 85% dans le groupe de contrôle, sur base des découvertes précédentes⁵. Le test de non-infériorité a été calculé avec la continuité

corrigée χ^2 de Dunnett et Gent sur l'ensemble des patients. Ceci est basé sur les deux principes d'intention-de-traiter et de par-protocole et est appliqué sur une analyse exploratoire au sein des différents sous-groupes pré-spécifiés. Le test χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel est réalisé pour évaluer les déséquilibres possibles du risque relatif parmi les différents centres de recrutement.

Le tirofiban donne à une récupération on inférieure de l'élévation du segment ST après intervention coronaire par comparaison à l'abciximab ; ce résultat est cohérent au sein des différents centres de recrutement et des différents sous-groupes pré-spécifiés. De manière similaire, le taux d'événement cardiovasculaire néfaste majeur (MACE, identifié comme le composite d'un décès pour n'importe quelle cause, d'une récurrence d'infarctus et d'une revascularisation du vaisseau cible d'origine clinique) ou d'événements de saignement ne diffère pas entre les groupes du tirofiban et de l'abciximab, mais l'incidence de thrombocytopenie sévère ou modérée est plus faible dans le groupe du tirofiban par comparaison au groupe de l'abciximab, une découverte d'importance clinique potentielle¹⁹.

La normalisation de l'élévation du segment ST est cruciale pour le traitement des patients à haut risque. La résolution du segment ST, corrélée à un infarctus de petite taille et à la transmuralité, est un facteur fort et indépendant de pronostic de décès ou de décès/IM (décès ou infarctus du myocarde), et les contrôles internes de l'étude MULTISTRATEGY ont montré une augmentation sans décès/IM (95% par rapport à 89%, $p = 0,023$) pour les patients atteignant une résolution du segment ST d'au moins 50%. Concernant la comparaison du

tirofiban HDB et de l'abciximab, le paramètre primaire était l'incidence de = 50% de résolution de l'élévation du segment ST dans les 90 minutes suivant l'intervention coronaire percutanée. Les résultats de l'étude ne
5 montrent aucune différence significative du pourcentage de patients atteignant au moins 50% de résolution du segment ST entre l'abciximab (302 patients sur 361, 83,6%) et le tirofiban HDB (308 patients sur 361, 85,3%) dans l'analyse d'intention-de-traiter (risque relatif du
10 tirofiban par rapport à l'abciximab, 1,020, intervalle de confiance à 97,5%, 0,958-1,086 ; valeur $p < 0,001$ pour la non-infériorité). L'analyse par-protocole donne des résultats similaires (risque relatif, 1,020, intervalle de confiance à 97,5%, 0,959-1,086 ; valeur $p < 0,001$ pour la non-infériorité). Les données montrent donc que le
15 traitement avec le tirofiban HDB conduit à une résolution du segment ST non inférieure par comparaison à l'abciximab (voir figure 1).

De manière surprenante, le début de thrombocytopénie
20 a un effet significatif sur le futur du patient. Comme on peut le voir à la figure 2, les patients avec thrombocytopénie clinique (une numération des plaquettes $< 100\ 000/\mu\text{l}$ [ombrage clair]) sont plus de cinq fois plus susceptibles de décéder après la procédure que les
25 patients non thrombocytopéniques (numération des plaquettes $> 100\ 000/\mu\text{l}$ [ombrage foncé]). De manière similaire, les patients avec thrombocytopénie sont plus susceptibles d'environ 3,5 fois de décéder ou d'avoir un infarctus du myocarde et plus de 2,5 fois plus
30 susceptibles de souffrir d'un MACE après traitement que les patients non thrombocytopéniques.

A 30 jours, les issues ischémiques et hémorragiques (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI),

saignements mineurs et majeurs) sont similaires dans les groupes tirofiban HDB et abciximab (7,2% par rapport à 7,8%, $p = 0,89$), tout comme l'incidence de MACE (4,0% par rapport à 4,37%, $p = 0,85$). Cependant, l'incidence de thrombocytopénie sévère ou modérée est significativement plus élevée chez les patients traités avec l'abciximab par comparaison à ceux traités avec le tirofiban HDB (4,0% par rapport à 0,8%, $p = 0,004$). Voir tableau 1. Encore plus frappant, alors que les taux de mortalité des patients non thrombocytopéniques traités avec le tirofiban HDB ou l'abciximab sont virtuellement identiques, on observe une différence remarquable dans l'étude de suivi des données au niveau du taux de mortalité des patients qui sont devenus thrombocytopéniques après le traitement par le tirofiban HDB ou l'abciximab. Comme on peut le voir à la figure 3, 20% des patients avec thrombocytopénie induite par l'abciximab décèdent dans les huit mois, alors qu'aucun des patients avec thrombocytopénie induite par le tirofiban HDB n'est décédé au cours de la période suivante de huit mois.

A huit mois, on trouve que l'incidence de MACE est similaire entre les groupes de traitement par le tirofiban HDB et l'abciximab (9,9% par rapport à 12,4%, $p = 0,30$) (tableau 1). Dans la population intention-de-traiter, la probabilité de décès/IM dans les huit mois suivant le traitement est de 7,5% pour les patients traités avec l'abciximab par rapport à 5,9% pour la patients traités avec le tirofiban HDB ($p = 0,55$, voir tableau 1 et figure 4).

Ainsi, les données montrent en premier lieu, que le traitement par le tirofiban HDB résulte de manière surprenante, en une incidence significativement diminuée

de thrombocytopénie sévère ou modérée par comparaison au traitement avec l'abciximab. Les données montrent également, une réduction surprenante de la mortalité des patients avec thrombocytopénie induite par le tirofiban

5 HDB par comparaison à la thrombocytopénie induite par l'abciximab.

Tableau 1

Estimations de Kaplan-Meier de l'issue clinique à 30 jours et à 8 mois

Issue	Abciximab plus stent non enrobé (n = 186)	Abciximab plus stent avec sirolimus (n = 186)	Tirofiban plus stent non enrobé (n = 186)	Tirofiban plus stent avec sirolimus (n = 186)	Stents			Medicaments		
					Stent non enrobé (n = 372)	Stent avec sirolimus (n = 372)	Valeur p entre stents	Abciximab (n = 372)	Tirofiban (n = 372)	Valeur p entre méd.
Décès	6 (3,2)	3 (1,6)	2 (1,1)	2 (1,1)	8 (2,2)	5 (1,3)	9 (2,4)	4 (1,1)	0,16	
Récidive d'infarctus	5 (2,7)	0	5 (2,7)	5 (2,7)	10 (2,7)	5 (1,3)	5 (1,3)	10 (2,7)	0,20	
Décès ou récidive	11 (5,9)	3 (1,6)	7 (3,8)	7 (3,8)	18 (4,8)	10 (2,7)	14 (3,8)	14 (3,8)	0,98	
Revascularisation	5 (2,7)	1 (0,5)	3 (1,6)	5 (2,7)	8 (2,2)	6 (1,8)	6 (1,6)	8 (2,2)	0,59	
Composite décès, récidive ou revascularisation	12 (6,4)	4 (2,2)	7 (3,8)	8 (4,3)	19 (6,1)	12 (3,2)	16 (4,3)	15 (4,0)	0,85	
Thrombose stent définie	4 (2,2)	1 (0,5)	3 (1,6)	4 (2,2)	7 (1,9)	5 (1,3)	5 (1,3)	7 (1,9)	0,56	
Thrombose stent	2 (1,1)	1 (0,5)	2 (1,1)	0	4 (1,1)	1 (0,3)	3 (0,8)	2 (0,5)	0,65	

Issue	Abciximab				Tirofiban			Stents			Médicaments		
	plus stent non enrobé (n = 186)	plus stent avec sirolimus (n = 186)	plus stent non enrobé (n = 186)	plus stent avec sirolimus (n = 186)	plus stent avec sirolimus (n = 186)	Stent non enrobé (n = 372)	Stent avec sirolimus (n = 372)	Valeur p entre stents	Abciximab (n = 372)	Tirofiban (n = 372)	Valeur p entre méd.		
probable													
Thrombose stent définie ou probable	6 (3,2)	2 (1,1)	5 (2,7)	4 (2,2)	11 (3,0)	6 (1,5)	0,22	8 (2,2)	9 (2,4)	0,81			
Analyse de sécurité													
Saignement majeur	3 (1,6)	3 (1,6)	5 (2,7)	4 (2,2)	8 (2,2)	7 (1,9)	0,79	6 (1,6)	9 (2,4)	0,44			
Saignement mineur	15 (8,1)	8 (4,3)	11 (5,9)	7 (3,8)	26 (7,0)	15 (4,0)	0,09	23 (6,2)	18 (4,8)	0,40			
Transfusion globules rouges = 1 Unités	4 (2,2)	4 (2,2)	9 (4,8)	5 (2,7)	13 (3,5)	9 (2,4)	0,39	8 (2,2)	14 (3,8)	0,20			
Transfusion globules rouges = 2 Unités	4 (2,2)	4 (2,2)	6 (3,2)	3 (1,6)	10 (2,7)	7 (1,9)	0,46	8 (2,2)	9 (2,4)	0,82			
Thrombocytopénie sévère ($<50\ 000\ \text{cel.}/\text{mm}^3$)	6 (3,2)	3 (1,6)	2 (1,1)	0	8 (2,2)	3 (0,8)	0,23	9 (2,4)	2 (0,5)	0,03			

Issue	Abciximab plus stent non enrobé (n = 186)	Abciximab plus stent avec sirolimus (n = 186)	Tirofiban plus stent non enrobé (n = 186)	Tirofiban plus stent avec sirolimus (n = 186)	Stents			Médicaments			
					Stent non enrobé (n = 372)	Stent avec sirolimus (n = 372)	Valeur p entre stents	Abciximab (n = 372)	Tirofiban (n = 372)	Valeur p entre méd.	
Thrombocytopénie modérée (<100 000 cel./mm ³)	2 (1,1)	4 (2,2)	1 (0,5)	0	3 (0,8)	4 (1,1)	0,70	6 (1,6)	1 (0,3)	0,06	
A 8 mois, N° (%)											
Composite décès, récidive ou revascularisation	30 (16,1)	16 (8,6)	24 (12,9)	13 (7,0)	54 (14,5)	29 (7,8)	0,004	46 (12,4)	37 (9,9)	0,30	
Décès	8 (4,3)	7 (3,8)	7 (3,8)	4 (2,2)	15 (4,0)	11 (3,0)	0,42	15 (4,0)	11 (3,0)	0,42	
Récidive d'infarctus	9 (4,8)	4 (2,2)	8 (4,3)	8 (4,3)	17 (4,6)	12 (3,2)	0,34	13 (3,5)	16 (4,3)	0,57	
Décès ou récidive	16 (8,6)	11 (5,9)	12 (6,5)	11 (5,9)	28 (7,5)	22 (5,9)	0,37	28 (7,5)	22 (5,9)	0,55	
Revascularisation	21 (11,3)	6 (3,2)	17 (9,1)	6 (3,2)	38 (10,2)	12 (3,2)	<0,001	27 (7,3)	23 (6,2)	0,58	
Thrombose stent définie	7 (3,8)	3 (1,6)	4 (2,2)	6 (3,2)	11 (3,0)	9 (2,4)	0,65	10 (2,7)	10 (2,7)	0,99	

Issue	Abciximab plus stent non enrobé (n = 186)	Abciximab plus stent avec sirolimus (n = 186)	Tirofiban plus stent non enrobé (n = 186)	Tirofiban plus stent avec sirolimus (n = 186)	Stents			Medicaments		
					Stent non enrobé (n = 372)	Stent avec sirolimus (n = 372)	Valeur p entre stents	Abciximab (n = 372)	Tirofiban (n = 372)	Valeur p entre méd.
Thrombose stent possible	1 (0,5)	3 (1,6)	3 (1,6)	0	4 (1,1)	3 (0,8)	0,71	4 (1,1)	3 (0,8)	0,70
Thrombose stent définie ou probable	9 (4,6)	4 (2,2)	6 (3,2)	6 (3,2)	15 (4,0)	10 (2,7)	0,31	13 (3,5)	12 (3,2)	0,85
Thrombose stent définie ou probable ou possible	9 (4,8)	7 (3,8)	8 (4,3)	6 (3,2)	17 (4,6)	13 (3,5)	0,45	16 (4,3)	14 (3,8)	0,71

Les procédés de la présente invention peuvent être utilisés au cours du traitement d'un patient pour lequel l'inhibition de l'agrégation ou de l'adhésion des plaquettes est désirée ou requise. De tels patients comprennent ceux qui sont déjà thrombocytopéniques, qui sont pré-thrombocytopéniques ou prédisposés à une thrombocytopénie, ou qui sont normaux à ce sujet. Les traitements auxquels les patients sont soumis peuvent être, mais sans limitation, les greffes artérielles, une endartériectomie carotidienne et autres procédures cardiovasculaires où la manipulation des artères ou des organes, et/ou l'interaction des plaquettes avec des surfaces artificielles conduit à une agrégation de plaquettes et à la formation potentielle d'un thrombus ou d'une thrombo-embolie.

La mise en pratique de la présente invention n'est pas limitée au régime préféré d'administration décrit ci-dessus ; tout régime approprié HDB/perfusion continue peut être utilisé. Par exemple, la HDB peut se situer dans l'intervalle allant d'environ 20 à environ 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et la perfusion continue suivante peut se situer dans l'intervalle allant d'environ 0,10 à environ 0,20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ pendant une période allant d'environ 6 à environ 108 heures.

La mise en pratique de l'invention n'est pas limitée à l'administration du chlorhydrate de tirofiban ; tout sel pharmaceutiquement acceptable du tirofiban peut être utilisé. De tels sels comprennent, mais sans limitation, l'acétate, le benzènesulfonate, le benzoate, le bicarbonate, le bisulfate, le bitartrate, le borate, le bromure, l'édétate de calcium, le camsylate, le carbonate, le chlorure, le clavulanate, le citrate, le dichlorhydrate, l'édétate, l'édisylate, l'estolate,

l'ésylate, le fumarate, le gluceptate, le gluconate, le
glutamate, le glycollylarsanilate, l'hexylrésorcinate,
l'hydrabramine, le bromhydrate, le chlorhydrate,
l'hydronaphtoate, l'iodure, l'isothionate, le lactate, le
5 lactobionate, le laurate, le malate, le maléate, le
mandélate, le mésylate, le méthylbromure, le
méthylnitrate, le méthylsulfate, le mucate, le napsylate,
le nitrate, l'oléate, l'oxalate, le pamoate, le
palmitate, le panthoténate, le phosphate/ diphosphate, le
10 polygalacturonate, le salicylate, le stéarate, le
subacétate, le succinate, le tannate, le tartrate, le
téoclate, le tosylate, le triéthiodure et le valérate.

REFERENCES

1. Frossard M, Fuchs I, Leitner JM, et coll. Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 110(11):
5 1392-1397.
2. Campo G, Valgimigli M, Gemmati D, et coll. Value of platelet reactivity in predicting response to treatment and clinical outcome in patients undergoing primary coronary intervention: insights into the STRATEGY Study.
10 *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(11): 2178-2185.
3. Huczek Z, Filipiak KJ, Koehman J, et coll. Baseline platelet reactivity in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: influence on myocardial reperfusion, left ventricular performance, and clinical
15 events. *Am Heart J*. 2007; 154(1): 62-70.
4. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, et coll. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing
20 infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation*. 2004; 109(14): 1704-1706.
5. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et coll. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial
25 infarction. *J Am Coll. Cardiol*. 2003; 42(11): 1879-1885.
6. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. *Lancet*. 1999; 353(9148): 227-231.
7. Lele M, Sajid M, Wajih N, Stouffer GA. Eptifibatide and 7E3, but not tirofiban, inhibit alpha(v) beta(3)
30 integrin-mediated binding of smooth muscle cells to thrombospondin and prothrombin. *Circulation*. 2001; 104(5): 582-587.

8. Reininger AJ, Agneskirchner J, Bode PA, Spannagl M, Wurzinger LJ. c7E3 Fab inhibits low shear flow modulated platelet adhesion to endothelium and surface-absorbed fibrinogen by blocking platelet GP IIb/ IIIa as well as
5 endothelial vitronectin receptor: results from patients with acute myocardial infarction and healthy controls. *Thromb Haemost.* 2000; 83(2): 217-223.
9. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et coll. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa
10 inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2001; 344(25): 1888-1894.
10. Schneider DJ, Herrmann HC, Lakkis N, et coll.
15 Increased concentrations of tirofiban in blood and their correlation with inhibition of platelet aggregation after greater bolus doses of tirofiban. *Am J Cardiol.* 2003; 91(3): 334-336.
11. Valgirnigli M, Percoco G, Malagutti P, et coll.
20 Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA.* 2005; 293(17): 2109-2117.
12. Danzi OB, Capuano C, Sesana M, Mauri L, Sozzi FB.
25 Variability in extent of platelet function inhibition after administration of optimal dose of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in patients undergoing a high-risk percutaneous coronary intervention. *Am J. Cardiol.* 2006; 97(4): 489-493.
13. Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, et coll.
30 Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(6): 1187-1193.

14. Bolognese L, Falsini O, Liistro F, et coll. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(3): 522-528.
15. Danzi OB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Berra Centurini P, Baglini R. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2004; 94(1): 35-39.
16. TENACITY trial officially halted; Guilford seeks partner or buyer for tirofiban.
<http://www.theheart.org/viewArticle.do?primaryKey=516083&from=/searchLayout.do>.
Accessed January 9, 2008.
17. Valgimigli M, Bolognese L, Anselmi M, et coll. Two-by-two factorial comparison of high-bolus-dose tirofiban followed by standard infusion versus abciximab and sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with acute myocardial infarction : design and rationale for the MULTI-STRATEGY trial. *Am Heart J.* 2007; 154(1): 39-45.
18. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et coll. Clinical end points in coronary stent trials : a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007; 115(17): 2344-2351.
19. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, et coll. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation.* 2004; 109(18): 2203-2206.

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Une analyse de non-infériorité du tirofiban par rapport à l'abciximab est représentée. L'analyse est basée sur la comparaison de l'efficacité à atteindre les événements terminaux primaires, définis par une résolution/récupération d'au moins 50% de l'élévation du segment ST dans un électrocardiogramme à 12 têtes, 90 minutes après l'intervention.

Figure 2 : Une comparaison est représentée de l'issue après huit mois, des patients traités pour un infarctus du myocarde en fonction du fait qu'ils soient devenus ou non thrombocytopéniques (ombrage clair par rapport à ombrage foncé) comme effet secondaire du traitement. On compare les risques de décès de cause quelconque ; de décès ou d'un autre infarctus du myocarde, et d'occurrence d'événement cardiovasculaire néfaste majeur (défini comme le composite du décès de n'importe quelle cause, d'une récurrence d'infarctus et d'une revascularisation du vaisseau cible au cours des huit premiers mois).

Figure 3 : Une comparaison est représentée, des risques de mortalité au cours des huit mois de traitement de patients ayant eu un infarctus du myocarde, traités avec le tirofiban HDB ou l'abciximab et en fonction du fait que les patients sont thrombocytopéniques (ombrage clair) ou non (ombrage foncé).

Figure 4 : Une comparaison est représentée, de la probabilité de subir un événement clinique (décès ou récurrence d'infarctus) au cours des huit mois de traitement de patients ayant eu un infarctus du myocarde, traités avec le tirofiban HDB ou l'abciximab.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'un sel pharmaceutiquement acceptable du tirofiban, dans la préparation d'un médicament pour réduire le risque de mortalité associé à la thrombocytopénie chez un patient souffrant d'un état dont le traitement exige l'inhibition de l'agrégation des plaquettes.

2. Utilisation d'un sel pharmaceutiquement acceptable du tirofiban, dans la préparation d'un médicament pour réduire le risque de devenir thrombocytopénique chez un patient souffrant d'un état dont le traitement exige l'inhibition de l'agrégation des plaquettes.

3. Utilisation d'un sel pharmaceutiquement acceptable du tirofiban, dans la préparation d'un médicament pour réduire le risque de morbidité associé à la thrombocytopénie chez un patient souffrant d'un état dont le traitement exige l'inhibition de l'agrégation des plaquettes.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-3, où le médicament est destiné à une administration intraveineuse sous forme d'une injection à la seringue d'une dose élevée, suivie d'une perfusion continue durable.

5. Utilisation selon la revendication 4, où l'injection à la seringue d'une dose élevée est d'environ 25 µg/kg et la perfusion continue est d'environ 0,15 µg/kg/minute pendant environ 18-24 heures.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1-5, où le sel pharmaceutiquement acceptable est le chlorhydrate de tirofiban.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, où le patient est déjà thrombocytopénique ; pré-thrombocytopénique ou prédisposé à la thrombocytopénie, ou normal à ce sujet.

5 8. Sel pharmaceutiquement acceptable du tirofiban, à utiliser comme médicament pour réduire le risque de mortalité associé à la thrombocytopénie chez un patient souffrant d'un état dont le traitement exige l'inhibition de l'agrégation des plaquettes.

10 9. Sel pharmaceutiquement acceptable du tirofiban, à utiliser comme médicament pour réduire le risque de devenir thrombocytopénique chez un patient souffrant d'un état dont le traitement exige l'inhibition de l'agrégation des plaquettes.

15 10. Sel pharmaceutiquement acceptable du tirofiban, à utiliser comme médicament pour réduire le risque de morbidité associé à la thrombocytopénie chez un patient souffrant d'un état dont le traitement exige l'inhibition de l'agrégation des plaquettes.

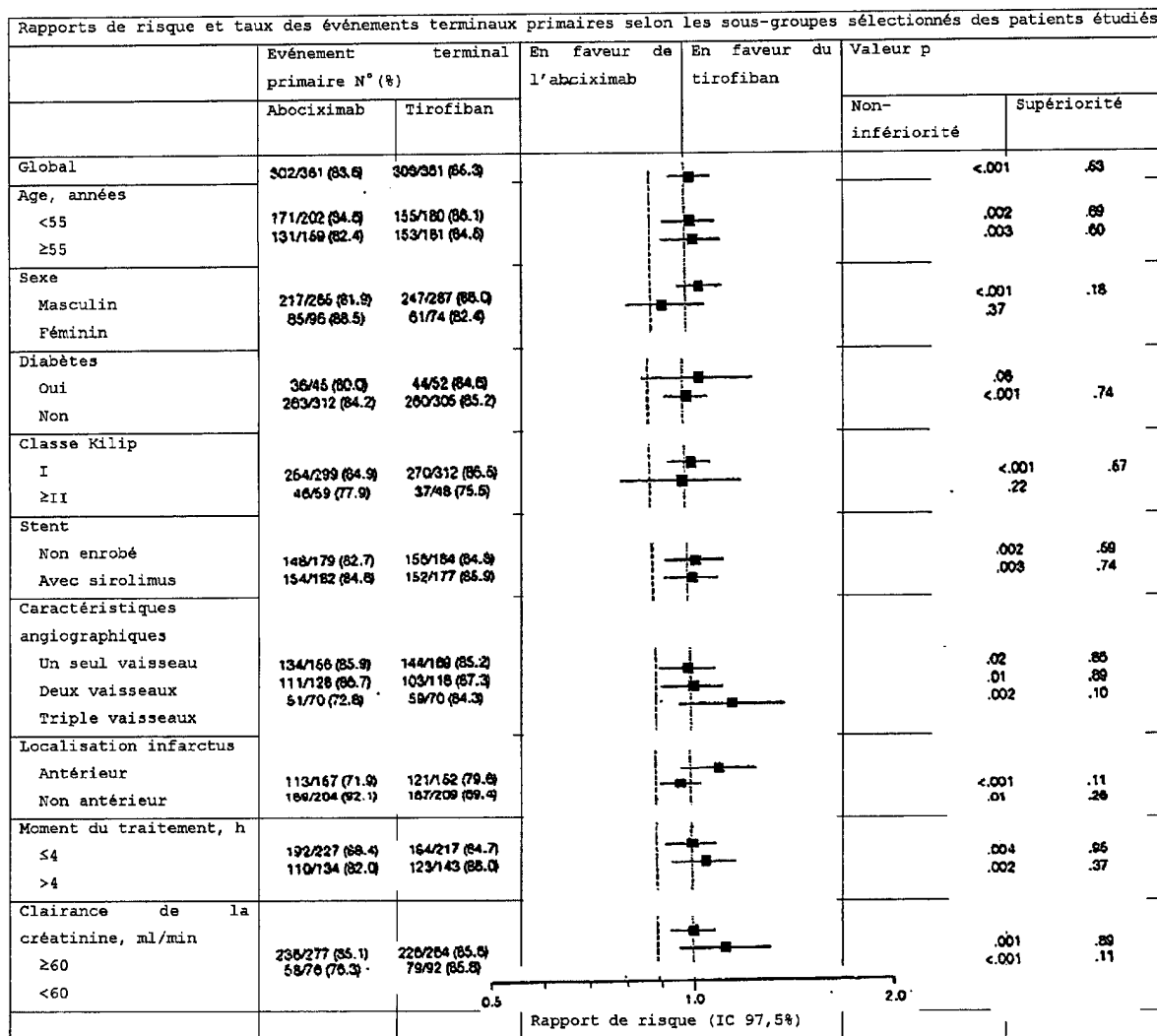
20 11. Sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 8-10, où le médicament est destiné à une administration intraveineuse sous forme d'une injection à la seringue d'une dose élevée, suivie d'une perfusion continue durable.

25 12. Sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 11, où l'injection à la seringue d'une dose élevée est d'environ 25 µg/kg et la perfusion continue est d'environ 0,15 µg/kg/minute pendant environ 18-24 heures.

30 13. Sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 8-12, où le sel pharmaceutiquement acceptable est le chlorhydrate de tirofiban.

14. Sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une des revendications 8 ou 10, où le patient est déjà thrombocytopénique ; pré-thrombocytopénique ou prédisposé à la thrombocytopénie, ou normal à ce sujet.

Figure 1



L'événement terminal primaire est défini comme la proportion de patients qui atteignent au moins 50% de résolution de l'élévation du segment ST dans un électrocardiogramme à 12 têtes, 90 minutes après intervention. Les effets globaux du traitement par le tirofiban comparés à ceux de l'abciximab sont indiqués en haut. La ligne verticale en traits pointillés représente la limite de non-infériorité préspecifiée. Les valeurs p pour la supériorité et la non-infériorité pour la population entière et pour chaque sous-groupe sont données. Les valeurs p de supériorité sont calculées séquentiellement pour les sous-groupes dans lesquels le test de non-infériorité est satisfait. Aucune des valeurs p pour les interactions n'est significative. IC représente l'intervalle de confiance.

Figure 2

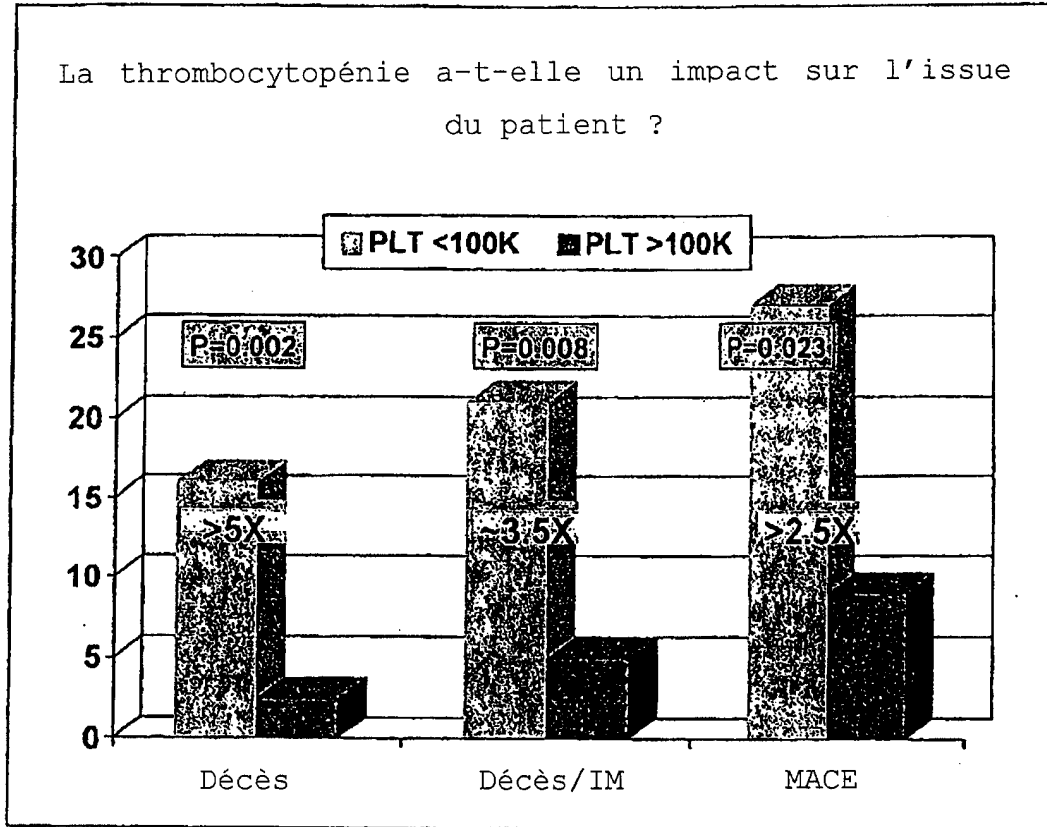


Figure 3

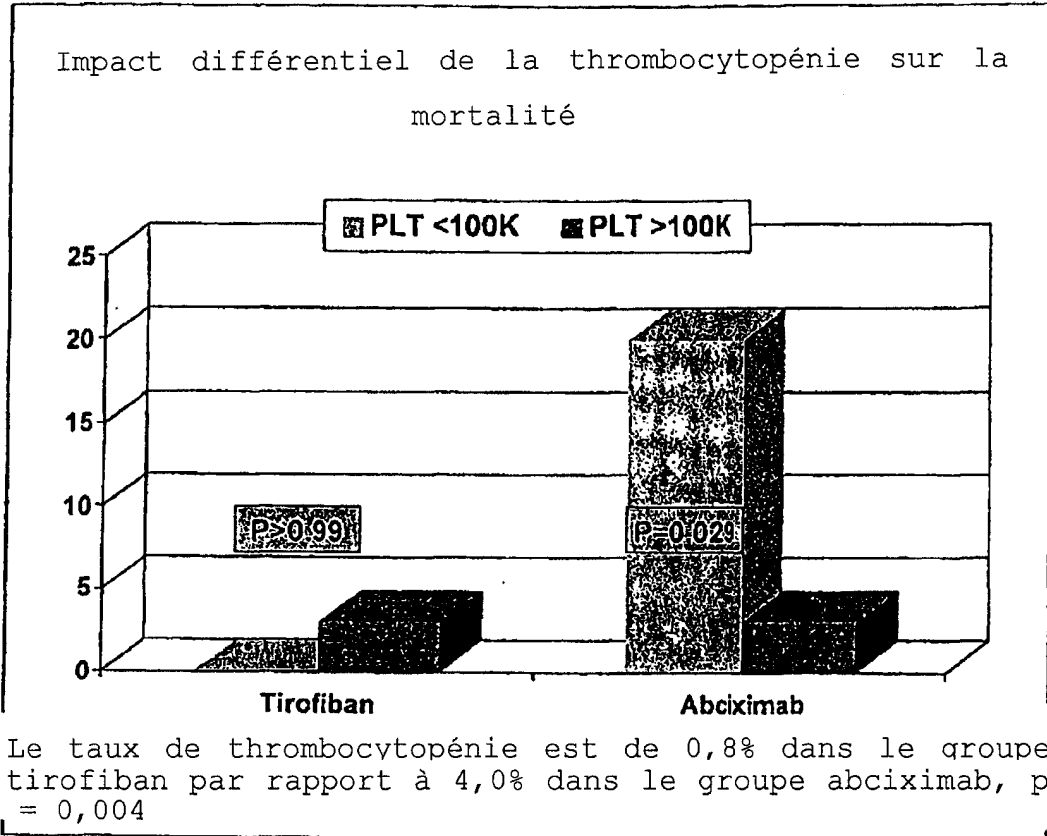
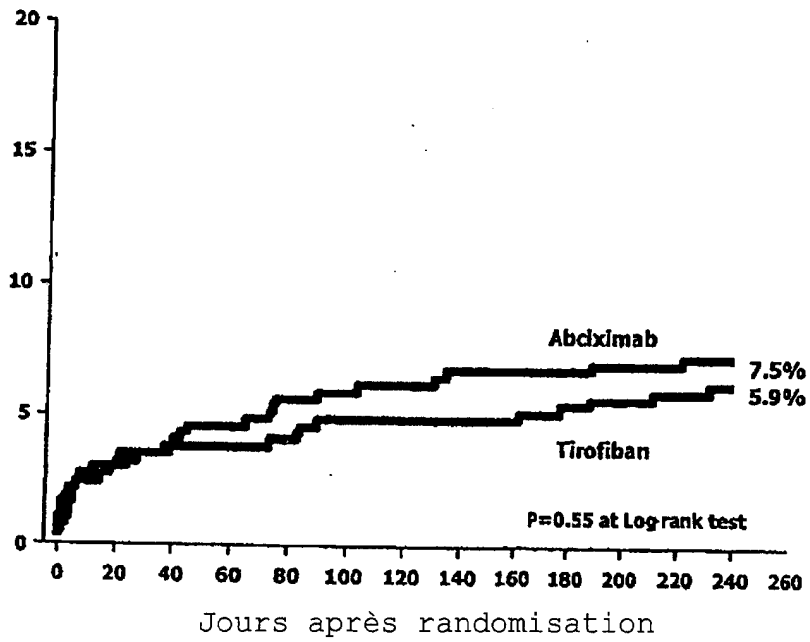


Figure 4

Issue à 8 mois Décès/M

Probabilité de décès
ou d'infarctus du myocarde (%)



Valgimigli et al, JAMA 2008