

# Médicament émergent

## FONDAPARINE (FONDAPARINUX) SODIQUE

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



NO. 18 SEPTEMBRE 2001

**Dénomination  
générique  
(commerciale) :** Fondaparine (fondaparinux) sodique (Arixtra®)

**Fabricant :** Sanofi-Synthélabo et Organon

**Indication :** La prévention de la thromboembolie veineuse par suite de chirurgie orthopédique.

**État actuel :** Aux États-Unis, le fabricant de la fondaparine sodique (appelée également ORG-35140/SR-90107A) a présenté à la mi-février 2001 une demande d'examen prioritaire du médicament à la FDA, et il a reçu l'autorisation de mise sur le marché en août 2001. De même, le médicament fait l'objet d'un examen dans l'indication mentionnée ci-dessus en Europe et au Canada. On ne sait pas quand le produit sera commercialisé au Canada, et il n'est disponible à l'heure actuelle que dans le cadre de programmes d'essai clinique.

**Description :** La chirurgie orthopédique entraîne, c'est connu, un risque accru de thromboembolie veineuse. La morbidité et la mortalité de taille associées à cette complication ont donné lieu à la publication de recommandations sur la prévention et la prise en charge de cette complication. La thromboprophylaxie peut prendre diverses formes, notamment pharmacologique. Le groupe de médicaments, désigné par l'appellation d'anticoagulants, constitue la principale stratégie prophylactique. Ces médicaments provoquent l'altération ou l'interruption du processus normal de coagulation.

La recherche a beaucoup porté sur la mise au point de nouveaux anticoagulants améliorés. La fondaparine sodique est un pentasaccharide synthétique dont l'activité sélective débouche sur l'inhibition indirecte du facteur Xa. Il s'agit là d'un mécanisme d'action inédit en termes de prévention de la production et de la croissance du thrombus. Le médicament provoque une inhibition du facteur Xa (par action antithrombotique) proportionnelle à sa concentration, sans inhiber la thrombine elle-même. Par suite de l'administration sous-cutanée, le taux sérique d'anti-Xa est à son niveau de pointe en une à trois heures. Le métabolisme de la fondaparine est minime, et la demi-vie du médicament s'échelonne de 13 à 17 heures.

**Traitements existants :** Les modalités prophylactiques de la thromboembolie veineuse (TEV) par suite de chirurgie orthopédique sont nombreuses. Les médicaments, commercialisés au Canada dans cette indication, comprennent l'héparine (Heparin Leo® - Leo Pharma), la warfarine (Coumadin® - Dupont Pharma) et les héparines de faible poids moléculaire. Ce dernier groupe englobe la daltéparine sodique (Fragmin® - Pharmacia Canada Inc.), l'énoxaparine sodique (Lovenox® - Aventis Pharma Inc.), la nadroparine calcique (Fraxiparine® - Sanofi-Synthelabo) et la tinzaparine sodique (Innohep® - Leo

# Médicament émergent

## FONDAPARINE (FONDAPARINUX) SODIQUE

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



Pharma). Au nombre des autres anticoagulants, mentionnons le danaparoiide sodique (Orgaran® - Organon Canada Ltd.), l'ancrod (Viprinex® - Laboratoires Abbott Inc.) et la lépirudine (Refludan<sup>MC</sup> - Aventis Pharma Inc.), mais ces options sont plutôt réservées à des situations particulières (p. ex., la thrombocytopenie causée par l'héparine). À noter que ces agents n'ont pas tous la même indication que la fondaparine.

**Coût :** Au moment de la préparation du présent examen, il a été impossible d'obtenir des renseignements sur le coût de ce produit.

**Données probantes :** L'utilisation de systèmes d'indexation en ligne a permis de repérer plusieurs articles abordant la mise au point et les essais cliniques (de phase II) visant à déterminer la dose optimale du médicament. La plupart de ces projets de recherche ont été présentés en décembre 2000 au 35<sup>e</sup> *American Society of Health-Systems Pharmacists Midyear Clinical Meeting* à Las Vegas (Nevada).

Le plus vaste corpus de données à ce jour provient de quatre essais cliniques inédits de phase III, intitulés EPHEBUS, PENTAMAKS, PENTHIFRA et PENTATHLON 2000, qui comptent plus de 7 000 participants dans le monde entier (c.-à-d., d'Amérique latine, d'Australie, du Canada, d'Europe et des États-Unis). Dans chaque étude, les participants sont répartis de façon aléatoire dans deux groupes de traitement, soit le groupe traité par la fondaparine sodique à raison de 2,5 mg en administration sous-cutanée une fois par jour et le groupe traité par l'énoxaparine sodique (aux doses approuvées) dans la prophylaxie de la thromboembolie veineuse associée aux principales interventions chirurgicales orthopédiques (à savoir l'arthroplastie de la hanche élective et l'arthroplastie du genou élective). Tous les traitements commencent après la chirurgie (le moment précis n'est pas indiqué), et se poursuivent pendant environ une semaine. La TEV avérée (survenant dans les 11 jours suivant l'intervention chirurgicale) constitue le critère d'évaluation principal.

Dans les quatre essais, l'incidence de la thrombose veineuse profonde (TVP) est respectivement de 4,1 %, de 12,5 %, de 8,3 % et de 6,1 % contre 9,2 %, 27,8 %, 19,1 % et 8,3 % dans les groupes traités par la fondaparine sodique et par l'énoxaparine sodique. Les taux de mortalité, bien que les précisions ne soient pas indiquées, sont semblables dans les deux groupes de traitement. Les taux d'hémorragie (hémorragie d'importance clinique, hémorragie mineure et complications hémorragiques) sont également comparables dans les deux groupes de traitement. Une transfusion ( $\geq 2$  unités) ou une diminution du taux d'hémoglobine ( $\geq 2$  g/dL) a été rapportée chez respectivement 2,3 % et 2,7 % des participants des groupes traités par la fondaparine sodique et par l'énoxaparine sodique.

# Médicament émergent

## FONDAPARINE (FONDAPARINUX) SODIQUE

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



### Effets indésirables :

Comme c'est le cas avec d'autres anticoagulants, l'hémorragie est l'effet indésirable le plus fréquemment signalé dans les essais cliniques. Les renseignements concernant des effets indésirables sans rapport avec la coagulation ne sont pas présentés dans les études cliniques publiées. Les données disponibles à l'heure actuelle ne mentionnent pas la thrombocytopénie jugée de portée clinique.

La fondaparine est un nouvel anticoagulant dont le mécanisme d'action diffère de celui des médicaments actuellement sur le marché. Les avantages attribués à ce médicament tiennent à ses caractéristiques pharmacocinétiques permettant une administration unique quotidienne, à la surveillance minimale en termes d'analyse de laboratoire et à son site d'action délimité (ce qui pourrait entraîner moins de complications hémorragiques). Des essais cliniques démontrent son efficacité, quoique la publication de cette information dans son intégralité permettra d'examiner de façon plus approfondie ces données. Des études sont également en cours afin d'étudier l'utilisation de la fondaparine sodique dans le traitement de la TEV, et les résultats de ces études permettront de déterminer si la fondaparine est plus avantageuse que les médicaments courants.

### Références :

- Heparin redesign yields results with fondaparin sodium. *Inpharma* 2001;1278:6.  
Fondaparin sodium effective in acute proximal DVT. *Inpharma* 2001;1269:15.  
Fondaparin. In: *Drugdex*® [database online]. Available: [www.mdx.com/cust\\_center/drdex/fonda.htm](http://www.mdx.com/cust_center/drdex/fonda.htm) (accessed 2001 Aug 24).  
Prescott L. Fondaparin sodium offers new standard in VTE prophylaxis. *Inpharma* 2001; 1276:8-9.  
Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR90107A/ORG31540) with pure anti-factor Xa activity: a phase II evaluation. The Rembrandt Investigators. *Circulation* 2000;102(22):2726-31.  
CPS: compendium of pharmaceuticals and specialties. 36th ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001.  
In the news. In: *Sanofi-Synthelabo* [database online]. Available: [www.sanofi-synthelabo.com](http://www.sanofi-synthelabo.com) (accessed 2001 Aug 24).  
Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344(9):619-25.  
Weitz JI, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001;119 ( Suppl 1):95S-107S.

Le contenu du présent bulletin est à jour au mois d'août 2001.

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.

ISSN 1496-9521 (enligne)