



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} février 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 25 juillet 2006 (JO du 20 novembre 2008)

COUMADINE 2 mg, comprimé sécable
B/20 (CIP: 302 645-4)

COUMADINE 5 mg, comprimé sécable
B/30 (CIP: 356 930-9)

Laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB

Warfarine sodique

Code ATC : B01AA03

Antithrombotique, antagoniste de la vitamine K

Liste I

Date initiale des AMM (nationales) :

- COUMADINE 2 mg : 2 février 1977 révisée le 8 mars 1993.
- COUMADINE 5 mg : 2 mai 2001

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

Indications thérapeutiques :

- « - Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.

Ces indications sont détaillées à la rubrique Posologie et Mode d'administration : Surveillance biologique. »

Posologie

Cf. RCP notamment pour les valeurs cibles en termes d'INR, la durée du traitement et le rythme de la surveillance biologique (mesure du temps de Quick exprimée en INR) préconisés ; ils varient selon l'indication. « En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K (AVK) est strictement individuelle. Dans la majorité des situations, un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5 ; un INR < 2 reflète une anticoagulation insuffisante et un INR > 3 traduit un excès d'anticoagulation. Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique. »

Données de prescriptions

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2011), les spécialités COUMADINE, comprimé ont fait l'objet de 406 000 prescriptions dont 311 000 pour le dosage à 2 mg/comprimé.

Actualisation des données

Depuis le précédent avis de la Commission, les résultats de deux études ont confirmé l'efficacité des antivitamines K en cas de fibrillation auriculaire et en comparaison à l'aspirine^{1,2}. En prévention de la maladie thromboembolique veineuse, les résultats de deux études^{3,4} n'ont pas permis de déterminer la durée optimale de traitement par AVK (6 semaines à 6 mois) après survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire. En prévention des thromboses sur cathéter, deux études (l'une menée chez des enfants ayant un cancer récent⁵ et l'autre chez des sujets âgés d'au moins 16 ans ayant un cancer⁶) n'ont pas permis de mettre en évidence d'intérêt du traitement par AVK (warfarine) par rapport à l'absence de traitement.

Le profil de tolérance de la warfarine est connu. Le risque hémorragique nécessite le respect strict des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi décrites dans le RCP notamment chez le sujet âgé et/ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La surveillance biologique (mesure du degré d'anticoagulation par l'INR) est indispensable. Le risque d'interactions médicamenteuses doit aussi être pris en compte au moment de la prescription

¹ Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et col. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;390:493-503.

² Rash A, Downes T, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomized controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36(2):151-6.

³ Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334:674.

⁴ Schulman S, Lindmarker P, Holmström M et col. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):734-42.

⁵ Ruud E, Holmstrøm H, De Lange C, Hogstad EM, Wesenberg F. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies--a randomized, controlled study. *Acta Paediatr* 2006;95(9):1053-9.

⁶ Young AM, Billingham LJ, Begum G et col.; WARP Collaborative Group. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;14;373:567-74.

ou de son renouvellement. Commercialisée depuis plus de 50 ans, le laboratoire précise que, dans le monde, 22 millions de patients ont été traités durant les 5 dernières années par COUMADINE. Selon les données de pharmacovigilance disponibles jusqu'au 30 mai 2010 (PSUR et Bridging Report), 4 066 notifications ont été rapportées par un professionnel de santé, dont 3 152 déclarations spontanées, 441 issues de la littérature et 473 émanant d'essais cliniques. Parmi ces notifications, 318 concernaient une interaction avec un autre médicament, 136 un surdosage, 63 une mauvaise administration, 39 une exposition durant une grossesse, 1 correspond à un cas d'abus et 404 ont conduit à une évolution fatale. Au total, 2 563 notifications ont été jugées graves. Sur cette même période, 3 642 notifications dont 830 jugées graves, ont été rapportées sans avoir été confirmées par un professionnel de santé. L'analyse de l'ensemble des données disponibles durant ces cinq dernières années n'a pas conduit à mettre en évidence de nouveau signal concernant la tolérance.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{7,8,9,10,11,12,13,14,15}.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 19 juillet 2006.

Réévaluation du Service Médical Rendu

- La maladie thrombo-embolique veineuse, les cardiopathies emboligènes et l'infarctus du myocarde sont des affections graves pouvant engager le pronostic vital.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée préventif et/ou curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de la warfarine est important.
- Ces spécialités sont des médicaments de 2^{ème} intention utilisés en général en relais des héparines.
- Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les autres antivitamines K : acénocoumarol (MINI-SINTROM et SINTROM) et fluindione (PREVISCAN) et les anticoagulants oraux non antivitamines K (PRADAXA, XARELTO dans certaines indications).
- Les données fournies ne permettent pas de documenter l'intérêt de santé publique de COUMADINE.

Conclusion : le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

⁷ Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK), actualisation. Afssaps, avril 2009.

⁸ Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Recommandations professionnelles rédigées avec la participation méthodologique et le concours financier de la HAS : « Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. » STV 2008;20(N^ospécial juillet 2008).

⁹ ESC/EACTS - Guidelines for myocardial revascularization. Eur Heart J 2010;31:2501–2555. doi:10.1093/eurheartj/ehq277.

¹⁰ Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps, décembre 2009.

¹¹ ESC - Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2010;31: 2369–2429 doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

¹² ESC - Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008;29:2276-2315.

¹³ ESC - Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011;32:2999–3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.

¹⁴ ESC - Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2008;29:2388-2442.

¹⁵ INCA - Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. Institut national du cancer (INCA) en collaboration avec la SFMV et la SNFMI, septembre 2008.