

6 mai 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et impact de la
substitution du Coumadin^{MD} sur les
tests de laboratoire

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-86612-1 INESSS (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et impact de la substitution du Coumadin^{MD} sur les tests de laboratoire. Québec, Qc : INESSS; 2020. 7 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et impact de la substitution du Coumadin^{MD} sur les tests de laboratoire

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux. L'annonce d'un arrêt de commercialisation de toutes les teneurs de ce produit utilisé par quelque 100000 patients au Québec en période de confinement a suscité des questions quant à la sécurité de la substitution pouvant être validée par des tests de laboratoire, notamment la nécessité de faire un suivi plus étroit du ratio normalisé international (RNI). L'objectif était de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré.

POSITION DE L'INESSS

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction et sur les différentes consultations menées, et malgré une démarche de recension très rapide, l'INESSS estime que :

- la substitution du Coumadin^{MD} par une version générique de la warfarine ne devrait pas poser d'enjeux cliniques particuliers. L'article 21 de la Loi sur la pharmacie s'appliquera. Ainsi :
 - Selon la disponibilité des stocks, la substitution du Coumadin^{MD} par une version générique de la warfarine sera effectuée par le pharmacien lors du renouvellement de la prescription du patient.
 - La personne sera informée du changement effectué et des raisons qui le justifient, et que la version générique de la warfarine est aussi efficace et sécuritaire que le Coumadin^{MD}.
 - À moins que le pharmacien le juge utile, le prescripteur n'aura pas à revoir la personne ni à être informé de ce changement.
- la substitution du Coumadin^{MD} par une version générique de la warfarine ne devrait pas avoir d'impact significatif sur la réalisation des tests de laboratoire :
 - Cette substitution ne nécessite pas un suivi plus étroit ou devancé du ratio normalisé international (RNI) à moins d'une situation clinique particulière :
 - Personne dont le RNI est déjà instable et sujet à de grandes variabilités;
 - Personne à haut risque (thromboembolique ou de saignement).

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

BRISTOL-MYERS SQUIBB CANADA cessera, dans les prochains mois, la vente de Coumadin^{MD} au Canada en raison de problèmes de fabrication. Au Québec, une grande proportion des personnes qui utilisent de la warfarine reçoivent actuellement ce produit novateur. Ces personnes devront donc éventuellement recevoir une version générique de la warfarine pour la poursuite de leur traitement anticoagulant. Il a été demandé à l'INESSS, le 23 avril dernier, d'évaluer les enjeux associés à cette situation, notamment l'impact sur le suivi du RNI.

MÉTHODOLOGIE

Revue de littérature

Questions d'évaluation : Chez les personnes anticoagulées par la warfarine, est-ce que la substitution du Coumadin^{MD} pour une version générique de la warfarine doit être accompagnée de précautions particulières?

Critères de sélection : Aucune limite temporelle ni limitation sur le type de publication n'ont été imposées dans le cadre de cette recension sommaire.

Méthodes de recension : La recherche documentaire a été effectuée dans Pubmed avec les mots-clés *switch*, *warfarin* et *generic*. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Internet d'organismes gouvernementaux canadiens et le moteur de recherche Google. Les guides de pratique clinique (GPC) recensés par l'INESSS en 2019 pour l'élaboration d'un guide d'usage optimal (GUO) sur la fibrillation auriculaire chez l'adulte et d'un GUO sur la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire chez l'adulte ont été consultés afin de savoir s'ils contenaient de l'information sur le passage du produit de marque à une version générique de la warfarine. Les monographies des versions génériques de la warfarine ont aussi été consultées, tout comme les différentes lois en vigueur.

Processus de participation

Consultations: Les membres du comité consultatif mis en place en 2019 pour la mise à jour du Protocole médical national sur l'ajustement de la warfarine de l'INESSS ont été consultés afin d'identifier des enjeux cliniques, professionnels ou organisationnels potentiellement reliés à la substitution du Coumadin^{MD} pour une version générique de la warfarine. Ce groupe de 8 experts était composé de quatre pharmaciens, d'un cardiologue, d'un interniste, d'un urgentologue et d'un infirmier. Au cours de la semaine du 27 avril dernier, ces cliniciens ont été invités par courriel à prendre connaissance des données recensées, à soulever différents enjeux et à partager leur opinion sur les positions préliminaires de l'INESSS. De plus, un contact par courriel a été fait avec les instances gouvernementales de l'Ontario et de la Colombie-Britannique afin que celles-ci puissent partager leur expérience passée reliée à cette substitution dans leur province respective. L'ordre des pharmaciens du Québec a été invité à commenter la version finale du document.

Cette présente version témoigne du processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

État des connaissances scientifiques, expérience d'autres juridictions et contexte législatif

- Les auteurs de deux revues systématiques, l'une publiée en 2011 et l'autre en 2008, ont conclu que les versions génériques de la warfarine sont aussi sécuritaires et efficaces que le produit de marque et que le passage du produit de marque à une version générique (jugée bioéquivalente par les autorités) est sécuritaire. Les auteurs précisent toutefois que le passage doit être accompagné d'un suivi étroit du ratio normalisé international (RNI), particulièrement chez les patients à risque [Dentali *et al.*, 2011; Kesselheim *et al.*, 2008].
- Dans une étude québécoise publiée en 2019, les auteurs ont rapporté qu'entre le 2 janvier 1996 et le 2 janvier 2016, le taux moyen de visites à l'hôpital (consultation à l'urgence ou admission à l'hôpital, toutes causes confondues) était de 113 pour 100 utilisateurs de warfarine (produit de marque ou version générique) par période de 6 mois et que ce taux moyen était similaire avant et après l'arrivée des génériques de la warfarine sur le marché (le 2 janvier 2001) [Leclerc *et al.*, 2019].
- Les GPC recensés dans le cadre de l'élaboration des deux GUO de l'INESSS ne contenaient pas d'information sur le passage du produit de marque à une version générique de la warfarine.
- Dans les monographies des produits Apo-warfarin^{MC} et Taro-warfarin^{MC}, il est mentionné que pour garantir une maîtrise satisfaisante, il est recommandé d'effectuer des tests de mesure du temps de prothrombine lorsque la warfarine sodique en comprimé est remplacée par d'autres produits à base de warfarine et lorsqu'un traitement par un autre médicament est instauré, interrompu ou administré de façon irrégulière. Il est également mentionné que lorsqu'on passe d'un produit à base de warfarine à un autre, on doit mettre l'accent principalement sur la maîtrise du RNI [Taro Pharmaceuticals Inc, 2018; APOTEX INC, 2017].
- Du point de vue légal, au Québec, selon l'article 21 de la Loi sur la pharmacie (Loi sur la pharmacie, article 21. L.R.Q, Chapitre P-10), un pharmacien doit exécuter

une ordonnance suivant sa teneur intégrale. Il peut toutefois, pourvu qu'il en avise le client et qu'il l'inscrive à son dossier, substituer au médicament prescrit un médicament dont la dénomination commune est la même, à moins d'indication contraire formulée par l'auteur de l'ordonnance lorsque la situation de la personne le requiert.

- L'expérience de l'Ontario et la Colombie-Britannique : Les autorités de l'Ontario et de la Colombie-Britannique n'ont pas identifié d'enjeu particulier lorsqu'une majeure partie des personnes traitées avec la warfarine dans leur province respective sont passées du produit de marque à une version générique de la warfarine il y a de cela plusieurs années. D'ailleurs, l'expérience ontarienne a fait l'objet d'une publication scientifique en 2006. Dans cette publication, il est mentionné que le régime provincial d'assurance-médicaments ontarien a instauré le 7 juin 2001 une politique demandant aux pharmaciens d'effectuer la substitution, chez les patients traités par la warfarine, du produit de marque par une version générique. Les médecins étaient informés de ce changement une semaine à l'avance. Les patients pouvaient continuer de recevoir le Coumadin^{MD} en payant la différence de prix. Pour savoir si ce passage a eu des répercussions sur la santé ou les coûts, Paterson et ses collègues ont étudié toutes les prescriptions de warfarine au cours des 40 mois précédant l'adoption de la politique, au cours du mois pendant lequel la politique est entrée en vigueur et au cours des neuf mois suivants. Trois mois après l'entrée en vigueur de la politique, 87% des ordonnances de warfarine impliquaient une formulation générique. Entre les périodes précédant et suivant l'entrée en vigueur de la politique, il n'y a eu aucun changement dans les taux de mesures de RNI et d'hospitalisation pour hémorragie majeure ou thromboembolie cérébrale [Paterson *et al.*, 2006].

Perspective des cliniciens

Les membres du comité consultatif mis en place en 2019 pour la mise à jour du Protocole médical national sur l'ajustement de la warfarine de l'INESSS ont indiqué ne pas envisager d'enjeux relatifs au passage du produit de marque à une version générique de la warfarine. En effet, dans plusieurs établissements, ce passage est actuellement fait d'emblée chez les patients hospitalisés sans changement significatif des besoins en warfarine une fois l'état clinique stabilisé. Les membres sont d'avis que la gestion du passage du produit de marque à une version générique de la warfarine peut très bien être effectuée par le pharmacien, que le prescripteur n'a pas besoin d'être avisé et qu'un suivi plus étroit du RNI ne doit pas être recommandé d'emblée. Seuls les patients à haut risque et/ou ceux dont le RNI est déjà sujet à de grandes variabilités pourraient bénéficier de voir la prochaine mesure de leur RNI devancée à la suite de ce changement. Les membres sont également d'avis que, dans le contexte québécois actuel relié à la pandémie de la COVID-19, il est préférable d'éviter tout recours aux prélèvements sanguins qui ne sont pas jugés cliniquement nécessaires.

RÉFÉRENCES

- APOTEX INC. ^PrAPO-WARFARIN. APOTEX INC.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041797.PDF.
- Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, et al. Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2011;31(4):386-93.
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300(21):2514-26.
- Leclerc J, Blais C, Rochette L, Hamel D, Guenette L, Poirier P. Trends in Hospital Visits for Generic and Brand-Name Warfarin Users in Quebec, Canada: A Population-Based Time Series Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2019;19(3):287-97.
- Paterson JM, Mamdani M, Juurlink DN, Naglie G, Laupacis A, Stukel TA. Clinical consequences of generic warfarin substitution: an ecological study. *JAMA* 2006;296(16):1969-72.
- Taro Pharmaceuticals Inc. ^PrTARO-WARFARIN. Taro Pharmaceuticals Inc. ; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043488.PDF.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca