

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiM TS

10 janvier 2017

Faisant suite à l'examen du 20/12/2016, la CNEDiM TS a adopté le projet d'avis le 10/01/2017.

CONCLUSIONS

COAGUCHEK INRANGE, dispositif d'automesure de l'INR

Demandeur : ROCHE DIAGNOSTICS (France)

Fabricant : ROCHE DIAGNOSTICS GmbH (Allemagne)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 7)

Indications retenues :	<p>Automesure de l'INR chez l'adulte porteur de valve mécanique cardiaque traité par antivitamines K.</p> <p>Automesure de l'INR chez les enfants âgés de moins de 18 ans traités par antivitamines K au long cours notamment en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Port de prothèses valvulaires mécaniques, - Dérivations cavo-pulmonaires, - Anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki, - Hypertension artérielle pulmonaire, - Prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies, - Thromboses veineuses ou artérielles.
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'intérêt diagnostique des dispositifs d'automesure de l'INR, chez les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque et les enfants, traités au long cours par des anticoagulants par voie orale. - l'intérêt de santé publique, compte tenu du caractère de gravité des complications liées au traitement par antivitamines K pouvant engager le pronostic vital.
Comparateurs retenus :	<ul style="list-style-type: none"> - Mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses de biologie médicale - Dispositif antérieur dans la gamme (COAGUCHEK XS)
Amélioration du SA :	<p>ASA de niveau III (Amélioration du Service Attendu modérée) par rapport aux mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses de biologie médicale ;</p> <p>ASA de niveau V (Absence d'amélioration du Service Attendu) par rapport à COAGUCHEK XS</p>

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<ul style="list-style-type: none"> - Avis de la Commission concernant COAGUCHEK XS du 18 avril 2007, 12 juillet 2011 et du 8 mars 2016 ; - Rapport d'évaluation de la Commission sur les dispositifs d'automesure de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K au long cours de 2008 ; - 3 nouvelles études non comparatives spécifiques de COAGUCHEK XS. L'objectif était de d'évaluer l'intérêt de l'automesure de l'INR, dans le contexte organisationnel français, chez des enfants traités par antivitamines K au long cours. La durée de suivi était de 481 jours, 1 an, et non précisé dans une étude ; - Aucune étude spécifique à COAGUCHEK INRANGE.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Celles définies par la Commission dans ses avis antérieurs pour ce type de dispositif médical, à savoir :</p> <p>Modalités d'utilisation et de prescription chez les adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modalités de dispensation <p>COAGUCHEK INRANGE doit être réservé aux adultes porteurs de valve mécanique cardiaque ayant reçu une éducation sur le traitement par AVK, une formation à l'automesure et ayant réussi le contrôle des connaissances théoriques et pratiques, attesté par un certificat.</p> <p>La prescription initiale de COAGUCHEK INRANGE doit être assurée par un médecin spécialiste en chirurgie cardiaque ou en cardiologie d'un établissement hospitalier public ou privé.</p> <p>La formation, le suivi et le contrôle des connaissances théoriques et pratiques des patients doivent être assurés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Par un service de chirurgie cardiaque ou de cardiologie. Ce service doit être formé à la prise en charge des traitements anticoagulants, notamment à l'éducation thérapeutique, et aux dispositifs d'automesure de l'INR. - Ou par une structure d'encadrement, de suivi de l'anticoagulation et de formation à l'automesure de l'INR, de type clinique des Anticoagulants (CAC), Soins de Suite et de réadaptation (SSR), ou centre de rééducation cardiovasculaire (CRCV). Une concertation avec le médecin prescripteur doit être réalisée afin de permettre une prise en charge globale et coordonnée du patient. <p>La prescription du dispositif doit être accompagnée d'un courrier adressé aux intervenants impliqués dans le suivi du traitement anticoagulant du patient (médecin traitant, cardiologue, pharmacien, laboratoire d'analyses de biologie</p>

médicale qui réalise habituellement les contrôles de l'INR). Les coordonnées d'un référent à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et des intervenants impliqués dans le suivi du patient. Si la formation, le suivi et le contrôle des connaissances sont réalisés par une structure d'encadrement à l'automesure de l'INR, ces structures doivent également indiquer les jours et horaires d'ouverture, les modalités de contact (téléphone, mail...) et rester en relation avec le centre prescripteur du dispositif d'automesure (ou un centre analogue en cas de déménagement).

- **Modalités de la formation initiale aux AVK et à l'automesure**

La formation initiale du patient doit comprendre :

- Une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi.
- Une formation pratique à l'autopiquête (notamment sur le prélèvement), et à l'utilisation du dispositif d'automesure.

A l'issue de cette formation, un contrôle avant délivrance des connaissances, théorique et pratique, doit être réalisé par le service ou par la structure d'encadrement à l'automesure de l'INR.

Ce contrôle doit permettre de vérifier que le patient a bien compris les principes du traitement anticoagulant, du dispositif d'automesure, la formation pratique et notamment la bonne qualité du prélèvement, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte.

En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec le patient ce qui n'a pas été compris et réévaluer les connaissances.

A tout moment de leur suivi, les patients qui en éprouvent le besoin peuvent recourir à une structure d'encadrement à l'automesure de l'INR pour bénéficier d'une formation complémentaire à leur formation initiale.

- **Transmission du résultat de l'INR et ajustement de la dose d'AVK**

- Lors de la phase d'apprentissage à l'utilisation du dispositif d'automesure à l'initiation du traitement par AVK, le médecin du service ou de la structure d'encadrement évalue la concordance des résultats de l'INR par prise de sang et par automesure et assure l'ajustement thérapeutique.
- A son retour à domicile, le patient communique les résultats de l'INR par automesure à son médecin traitant qui réalise l'ajustement thérapeutique et indique au patient la date de son prochain contrôle par automesure.
- Lors de la consultation 3 mois après l'intervention chirurgicale, le cardiologue ou le chirurgien cardiaque contrôle les connaissances du patient, l'ajustement thérapeutique, les valeurs d'INR par rapport à la zone-cible recommandée au patient et en rend compte au médecin traitant.
- A tout moment, le cas échéant, le patient peut solliciter l'avis du service ou de la structure d'encadrement et de suivi de l'anticoagulation ou de l'assistance téléphonique mise en place par le fournisseur du dispositif d'automesure.

Une concertation entre le centre prescripteur, le médecin traitant, et la structure d'encadrement dans le suivi de l'anticoagulation doit être envisagée au bénéfice du patient, dans le cadre de sa prise en globale et coordonnée.

Le renouvellement de la prescription des bandelettes peut être assuré par le médecin traitant, le cardiologue, ou le chirurgien cardiaque.

- **Rythme des tests**

- **A l'initiation du traitement par AVK :**

- Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure réalisés de façon concomitante (prélèvements à intervalle < 3 heures), pour évaluer la concordance des deux mesures.
 - Puis au moins 1 INR par automesure / semaine jusqu'à stabilisation de l'INR.

- **En période d'INR stabilisé dans la zone-cible :**

- Un INR par automesure toutes les deux semaines.
 - Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

- **Tous les six mois :**

- Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure sont réalisés de façon concomitante pour réévaluer la concordance des deux mesures.

Modalités d'utilisation et de prescription chez les enfants

- **Modalités de dispensation**

COAGUCHEK INRANGE doit être réservé aux enfants et leurs parents ayant reçu une éducation sur le traitement par antivitamines K et une formation à l'automesure.

La prescription, la formation et le suivi des patients doivent être assurés par un service de cardiologie ou de pédiatrie ayant une activité cardiopédiatrique congénitale d'un établissement hospitalier public ou privé. Ce service doit être formé à la prise en charge des traitements anticoagulants, notamment à l'éducation thérapeutique, et aux dispositifs d'automesure de l'INR. Il doit également disposer d'une astreinte disponible 24h/24.

Concernant les enfants ayant une indication non cardiologique, la prescription, la formation et le suivi de ces patients peuvent être assurés par tout autre service d'un établissement hospitalier public ou privé présentant les mêmes pré-requis que ceux cités ci-dessus ou, le cas échéant, travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus.

La prescription du dispositif doit être accompagnée d'un courrier adressé au médecin traitant ainsi qu'au laboratoire d'analyses de biologie médicale qui réalise habituellement les contrôles de l'INR. Les coordonnées d'un référent hospitalier à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et/ou de sa famille.

- **Modalités de la formation initiale aux AVK et à l'automesure**

La formation initiale de l'enfant et/ou d'un membre de son entourage doit comprendre :

- Une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi aux AVK.
- Une formation pratique à l'autopiquête et notamment sur le prélèvement, et à l'utilisation du dispositif d'automesure.

A l'issue de cette formation, un contrôle avant délivrance des connaissances, théorique et pratique, doit être réalisé par le service référent.

Ce contrôle doit permettre de vérifier que la famille et/ou l'enfant ont bien compris les principes du traitement anticoagulant, du dispositif d'automesure, la formation pratique et notamment la bonne qualité du prélèvement, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte.

En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec l'enfant et sa famille ce qui n'a pas été compris et ré-évaluer les connaissances.

Un contrôle continu des connaissances pour le renouvellement de la prescription des bandelettes doit être réalisé 12 semaines après la première délivrance puis tous les 6 mois. Ce contrôle doit être assuré par le service à l'origine de la formation initiale. A défaut, ce contrôle doit être organisé par un centre d'éducation et de suivi de l'anticoagulation (type « clinique d'anticoagulation ») formé à l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'INR, et étant en relation avec le centre initiateur référent.

- **Transmission du résultat de l'INR et ajustement de la dose d'AVK**

Les résultats de l'INR seront transmis au service référent.

Le médecin du service référent fera l'ajustement thérapeutique, indiquera au patient la date du prochain contrôle (par le lecteur d'automesure et/ou par la méthode traditionnelle en laboratoire) et en informera le médecin traitant des enfants.

Lorsqu'une structure organisée d'éducation et de suivi de l'anticoagulation, type clinique d'anticoagulation, est disponible, un travail en concertation avec cette structure doit être réalisé (notamment par l'envoi d'un courrier accompagnant la prescription du dispositif, la précision aux familles des coordonnées des intervenants impliqués dans le suivi du traitement anticoagulant, etc.).

- **Rythme des tests**

Semaines	1	2-12	A partir de 13
INR laboratoire	Avant le début du traitement par AVK. Si nécessaire, en complément de l'automesure	Si nécessaire, en complément de l'automesure	1/ 6 mois
INR automesure	1/ 2 jours	1/ semaine puis 1/ 2 semaines dès que la stabilité dans la zone thérapeutique est jugée suffisante par le cardiopédiatre.	1/ 2 semaines

Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

Conditions du renouvellement :

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Population cible :

La population cible des enfants utilisateurs du dispositif COAGUCHEK INRANGE serait de l'ordre de 1 600 dont 250 enfants qui en ont fait l'acquisition

dans l'année 2015.

Le nombre total de patients adultes prêts à utiliser le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK INRANGE est estimé au maximum entre 68 200 et 76 700. Au vue des modalités de mise en œuvre, la population cible des patients adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traités par AVK est estimée au maximum entre 2 400 et 2 700 nouveaux patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Modèles	Références
Lecteur COAGUCHEK INRANGE	07404379016
Bandelettes-tests COAGUCHEK XS PT test PST : boîtes de 24	07671687016

01.2. CONDITIONNEMENT

Le kit initial comprenant le lecteur comprend :

- 1 lecteur COAGUCHEK INRANGE.
- 4 piles de 1,5 V (alcalines au manganèse) de type AAA.
- 1 autopiqueur.
- 20 lancettes.
- 1 câble USB.
- 1 trousse, 1 manuel d'utilisation, 1 mode d'emploi abrégé.

Les bandelettes-tests sont conditionnées en flacon de 24, avec une puce d'étalonnage par flacon.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Automesure de l'INR chez l'adulte porteur de valve mécanique cardiaque traité par antivitamines K.
- Automesure de l'INR chez les enfants âgés de moins de 18 ans traités par antivitamines K au long cours notamment en cas de :
 - Port de prothèses valvulaires mécaniques,
 - Dérivations cavo-pulmonaires,
 - Anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki,
 - Hypertension artérielle pulmonaire,
 - Prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies,
 - Thromboses veineuses ou artérielles.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses de biologie médicale (pour les deux indications).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription pour ce lecteur.

COAGUCHEK INRANGE est une évolution incrémentale du dispositif COAGUCHEK XS, préalablement évalué par la Commission.

COAGUCHEK XS a été évalué pour la première fois par la Commission en 2007, dans le cadre d'une demande d'inscription en cardiopédiatrie. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie chez l'enfant, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 18 juin 2008 (Journal Officiel du 24 juin 2008)¹. Le renouvellement de sa prise en charge a été accordé par arrêté du 4 janvier 2012 (Journal Officiel du 10 janvier 2012)² et suite à l'avis de la Commission du 12 juillet 2011.

L'indication définie à la LPPR est la suivante :

Automesure de l'INR chez les enfants âgés de moins de 18 ans traités par antivitamines K au long cours notamment en cas de :

- Port de prothèses valvulaires mécaniques,
- Dérivations cavo-pulmonaires,
- Anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki,
- Hypertension artérielle pulmonaire,
- Prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies,
- Thromboses veineuses ou artérielles.

La Commission a émis un avis favorable le 8 mars 2016³ pour une extension de l'indication de l'automesure de l'INR chez les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traités par antivitamines K. Cette extension d'indication n'a pas encore été transposée sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

COAGUCHEK INRANGE (lecteur) et COAGUCHEK XS PT test PST (bandelettes-test) : DM-DIV, notification par TÜV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

COAGUCHEK INRANGE est un lecteur permettant d'afficher la valeur de la coagulation exprimée en INR (International Normalized Ratio). Une goutte de sang, prélevée au bout du doigt (sang capillaire) ou à partir du sang veineux, est appliquée sur la bandelette-test préalablement insérée dans le lecteur. Chaque nouveau test nécessite l'utilisation d'une nouvelle bandelette. Le principe de fonctionnement du lecteur est une mesure électrochimique.

La puce d'étalonnage est spécifique à un lot de bandelettes-test et fournit au lecteur les informations indispensables à la réalisation de la mesure : méthode de test, numéro de lot, date de péremption.

Dimensions du lecteur : 14,5×7,5×3 cm.

Poids du lecteur : 135 g (sans piles).

Mémoire : 400 résultats associés à la date et l'heure de la mesure.

Plage de température pour la mesure de l'INR : 15 à 32°C.

Le lecteur est garanti 2 ans.

¹ Arrêté du 18 juin 2008 relatif à l'inscription de COAGUCHEK XS de la société Roche Diagnostics au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/06/2008. [consulté le 05/12/2016].

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20080624&numTexte=17&pageDebut=10099&pageFin=10100

² Arrêté du 4 janvier 2012 relatif à l'inscription de COAGUCHEK XS de la société Roche Diagnostics au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10/01/2012. [consulté le 05/12/2016].

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120110&numTexte=21&pageDebut=00442&pageFin=00443

³ Haute Autorité de santé. Avis de la Commission du 8 mars 2016 sur COAGUCHEK XS. Saint Denis. 2016. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2615455/fr/coaguchek-xs [consulté le 05/12/2016].

COAGUCHEK INRANGE est une évolution incrémentale du dispositif COAGUCHEK XS. Les fonctionnalités additionnelles sont les suivantes :

- Ecran en couleur ;
- Transfert de données via le câble USB ;
- Possibilité d'insérer des commentaires liés à chaque mesure de l'INR, tels qu'un changement de régime, une maladie, une opération ;
- Possibilité de configurer des rappels (test à effectuer, médicament à prendre, etc.) ;
- Possibilité d'afficher un graphique représentant l'évolution des mesures sur une période donnée, ou un schéma représentant les mesures dans la zone-cible, au-dessus ou en-dessous.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Mesure de la coagulation par le temps de Quick converti en INR (International Normalized Ratio), permettant la surveillance des traitements par antivitamines K.

L'utilisation du dispositif permet de développer différentes stratégies de surveillance de l'INR. Dans le cadre d'une surveillance en automesure, le patient réalise lui-même le test à l'aide du dispositif et l'ajustement thérapeutique est réalisé par le professionnel de santé. Dans le cadre d'une surveillance en autocontrôle, le patient ajuste en plus la posologie de son traitement en fonction du résultat du test. L'autosurveillance concerne à la fois l'automesure et l'autocontrôle.

Le demandeur sollicite le remboursement dans le cadre d'une automesure.

03.4. ACTES ET PRESTATIONS ASSOCIEES

Sans objet.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET DIAGNOSTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La Commission a évalué la version antérieure du lecteur faisant l'objet de la demande, d'abord dans les indications pédiatriques, puis chez l'adulte.

Avis de la Commission concernant COAGUCHEK XS, chez les enfants

- [Avis de la Commission du 18 avril 2007⁴](#)

La Commission a rendu un avis favorable pour l'inscription sous nom de marque de COAGUCHEK XS chez les enfants traités par antivitamines K au long cours, avec des modalités d'encadrement définies. L'amélioration du service attendu était de niveau III (ASA III) en terme de commodité d'emploi retentissant sur la qualité de vie, du dispositif d'automesure COAGUCHEK XS par rapport aux mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses de biologie médicale.

⁴ Haute Autorité de santé. Avis de la Commission du 18 avril 2007 sur COAGUCHEK. Saint Denis. 2007. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/cepp-1294coaguheck.pdf> [consulté le 04/02/2016].

Le renouvellement était subordonné à la transmission des résultats d'une étude clinique multicentrique évaluant le temps passé dans la zone cible, la fréquence des contrôles et le nombre de complications à long terme (hémorragies et thromboses).

- Avis de la Commission du 12 juillet 2011⁵

L'étude clinique demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription de COAGUCHEK XS n'avait pas été fournie.

Les données cliniques complémentaires depuis l'avis du 18 avril 2007 ne permettaient pas de confirmer l'amélioration modérée de COAGUCHEK XS précédemment attribuée. La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu de niveau IV du dispositif d'automesure COAGUCHEK XS par rapport aux mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses de biologie médicale, en termes de commodité d'emploi retentissant sur la qualité de vie.

Ces données cliniques concernaient 7 nouvelles études réalisées spécifiquement chez l'enfant, dont 5 études analytiques. Les résultats des 2 études cliniques sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 – Résultats des 2 études cliniques issues de l'avis de la Commission du 12 juillet 2011.

Etudes, Pays	Objectifs	Principaux résultats
Etude de Bauman et al.⁶ comparative randomisée monocentrique. Canada	Comparer l'automesure à l'autocontrôle chez les enfants traités par warfarine et utilisant COAGUCHEK XS depuis plus de 3 mois, dans le cadre d'un programme d'éducation et d'encadrement réalisé en milieu hospitalier.	28 enfants (âge médian de 10 ans [1-19]). Durée de suivi de 12 mois. Pas d'événement hémorragique majeur ou thromboembolique dans les deux groupes. Mesures d'INR >5 pour 12/584 mesures (0,02%) dans le groupe automesure et 8/587 mesures (0,014%) dans le groupe autocontrôle. Ces résultats n'étaient pas liés à des erreurs de décisions de traitement mais à des pathologies intercurrentes. Temps passé dans la zone thérapeutique similaire en début et en fin d'étude dans le groupe automesure (83,9%) ; il variait de 77,7% à 83% dans le groupe autocontrôle. Pas de différence en termes de résultats issus du questionnaire de qualité de vie. Toutes les familles sauf une souhaitent continuer l'autocontrôle. <i>Effectif faible, étude monocentrique.</i>
Etude non publiée monocentrique France	Suivi des résultats issus de 103 enfants de moins de 18 ans sous AVK au long cours utilisant COAGUCHEK XS, dans les conditions d'encadrement définies dans l'avis de la Commission du 17 avril 2007 et l'arrêté du 18 juin 2008.	Seuls les résultats intermédiaires sur un effectif de 48 enfants étaient fournis. L'âge médian était de 6,2 ans [0,3-16,7]. La durée médiane d'observation était de 266,5 jours [94,5-434]. Dix-neuf enfants (40%) étaient en initiation de traitement par AVK et 29 (60%) étaient déjà traités par AVK. L'antivitamine K était la warfarine (n=34, 71%), la fluidione (n=12, 25%) ou l'acénocoumarol (n=2, 4%). Pas de complication hémorragique ou thrombotique pour un suivi total de 37,4 personnes-année. Le temps passé dans la zone thérapeutique (objectif principal) était de 49% [11-97]. Lorsque la marge de tolérance était appliquée, le temps passé dans la zone thérapeutique était de 82% [33-100]. Le nombre médian d'INR réalisé par mois était de 2,9 [1,5-8,6]. Le nombre médian d'INR réalisé au laboratoire durant la période d'observation était de 1 [0-13]. Les familles souhaitaient poursuivre l'automesure de l'INR, hormis un patient adolescent qui a abandonné le suivi par automesure. <i>Analyse intermédiaire exploratoire, effectif faible, étude monocentrique, non comparative.</i>

⁵ Haute Autorité de santé. Avis de la Commission du 12 juillet 2011 sur COAGUCHEK. Saint Denis. 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/coaguchek_xs-12_juillet_2011_3528_avis.pdf [consulté le 04/02/2016].

⁶ Bauman ME, Black K, Bauman ML, Bruce AAK, Kuhle S, Bajzar L, et al. EMPoWarMENT: edmonton pediatric warfarin self-management pilot study in children with primarily cardiac disease. *Thrombosis Research*. 2010 ; 126 : e110-e115.

En 2011, pour la population pédiatrique bénéficiant de ce type de lecteur, la Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription de COAGUCHEK XS à la transmission des résultats d'une étude clinique multicentrique dont les critères sont les suivants : temps passé dans la zone cible, fréquence des contrôles et nombre de complications à long terme (hémorragies et thromboses).

Avis de la Commission concernant COAGUCHEK XS, chez les adultes

- Rapport d'évaluation sur les dispositifs d'automesure de l'INR⁷ – octobre 2008

L'objectif était d'évaluer l'intérêt, dans le système de santé français, de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par AVK utilisant un dispositif d'automesure de l'INR, en vue d'une éventuelle prise en charge par l'assurance maladie.

Les études cliniques étrangères ont mis en évidence l'intérêt de l'utilisation des dispositifs d'automesure par rapport à la surveillance habituelle (amélioration significative de la période passée dans la zone thérapeutique et diminution significative du risque d'hémorragie majeure, d'incident thrombo-embolique majeur et de décès, dans le cadre d'une autosurveillance de l'INR). Les études d'évaluation économique n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la technologie, que ce soit dans le cadre d'une surveillance en automesure, en autocontrôle ou en utilisation partagée par les professionnels de santé dans le contexte organisationnel considéré dans les études.

Dans les études cliniques et économiques, l'utilisation des dispositifs d'automesure était associée à une meilleure éducation des patients au suivi de leur traitement. Toutefois, dans la majorité des pays concernés par les études, l'éducation des patients était réalisée dans le cadre de leur prise en charge globale au sein de structures autonomes, généralement en clinique d'anticoagulants. Ces structures sont peu développées en France et leur mode de fonctionnement est différent de celui des autres pays (pas de prise en charge globale du patient, rôle complémentaire à celui du médecin ou du laboratoire).

En France, plus de 1 % de la population française est potentiellement concernée par l'autosurveillance et tous les patients ne bénéficient pas d'une éducation sur leur pathologie et leur traitement.

En outre, les enquêtes réalisées en France sur les patients traités par AVK mettaient en évidence que le manque d'information et d'éducation de ces patients impactait fortement sur le suivi de leur traitement.

Dans ce contexte, la HAS n'a pas recommandé la prise en charge des dispositifs d'automesure de l'INR par l'assurance maladie, dans le cadre d'une autosurveillance des patients adultes traités par AVK et a considéré que l'éducation thérapeutique des patients adultes sous antivitamines K était un préalable indispensable à l'utilisation des dispositifs d'automesure, d'autant que 900 000 patients étaient concernés.

- Avis de la Commission du 8 mars 2016³

A l'issue de cette 2^{ème} évaluation, la Commission a rendu un avis favorable pour l'inscription sous nom de marque de COAGUCHEK XS chez les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traités par antivitamines K, avec des modalités d'encadrement définies. La Commission a accordé une amélioration du service attendu de niveau III (ASA III), en termes de commodité d'emploi, de COAGUCHEK XS par rapport aux mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses de biologie médicale, ce dispositif permettant de mesurer l'INR à partir d'un prélèvement capillaire.

La CNEDIMTS a fondé son avis à partir des données de la littérature décrites dans le tableau 2. La Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTV) a

⁷Haute Autorité de santé. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K en vue de la prise en charge par l'assurance maladie des dispositifs d'automesure de l'INR. Saint Denis, 2008 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/synthese_inr_1437.pdf [consulté le 04/02/2016].

également été auditionnée. Cette dernière a confirmé l'intérêt du dispositif COAGUCHEK XS chez les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque dans les conditions de prescription et d'utilisation définies, dans le cadre d'une stratégie de surveillance en automesure.

Tableau 2 – Principales données cliniques issues de l'avis de la Commission du 8 mars 2016.

Références	Objectifs	Principaux résultats
3 rapports d'évaluation technologique (NICE⁸, CADTH⁹ et KCE¹⁰)	Evaluer l'intérêt de l'autosurveillance (automesure ou autocontrôle) des dispositifs d'automesure de l'INR chez les patients traités par antivitamines K au long cours.	Ces rapports recommandent l'utilisation des dispositifs d'automesure (dont COAGUCHEK XS) en autosurveillance chez les enfants et adultes traités par antivitamines K au long cours, et notamment chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique.
Méta-analyse de Xu et al.¹¹	Comparer l'autosurveillance de l'INR (automesure ou autocontrôle) par rapport à la surveillance habituelle, chez les patients porteurs de valve mécanique cardiaque traités par un anticoagulant par voie orale pendant une durée minimale de 6 mois.	Résultats issus de 5 essais contrôlés randomisés ; 2 219 patients inclus. Pays concernés : Allemagne, Pays bas et Royaume-Uni. Durée moyenne de suivi de 12 à 51 mois. Les résultats poolés ont indiqué une amélioration significative des événements thromboemboliques (OR=0,52, IC95% [0,35 ; 0,77] ; p=0,0012) et du risque de décès (OR=0,50, IC95% [0,29 ; 0,86] ; p=0,0115) dans le groupe autosurveillance par rapport à la surveillance habituelle. Pas de différence significative entre les groupes en termes d'événements hémorragiques majeurs et mineurs. <i>Cette méta-analyse n'individualisait pas les résultats dans le cadre d'une automesure. L'éducation thérapeutique associée à l'utilisation du dispositif ainsi que la stratégie de surveillance habituelle n'étaient pas détaillées. Les dispositifs d'automesure évalués n'étaient pas précisés.</i>
Etude Azarnoush et al. 2011¹² prospective contrôlée randomisée monocentrique (France)	Comparer la surveillance mensuelle de l'INR au laboratoire d'analyses de biologie médicale par rapport à la mesure hebdomadaire à l'aide d'un dispositif d'automesure de l'INR (COAGUCHEK XS ou INRatio), chez des patients adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traités par antivitamines K.	864 patients analysés. Durée moyenne de suivi de 49 semaines. Les résultats indiquaient une bonne corrélation entre les mesures de l'INR au laboratoire et les mesures effectuées par automesure (coefficient de corrélation de 0,80 (IC95% [0,78 ; 0,82] ; p<0,0001)). Temps passé dans la zone thérapeutique significativement amélioré dans le groupe en automesure (55,5 ± 19,9 versus 61,5 ± 19,3, p<0,05), par rapport à la surveillance en laboratoire. Différence en faveur de l'automesure en terme d'accidents hémorragiques et/ou thromboemboliques sévères. <i>Etude non spécifique de COAGUCHEK XS ; durée de suivi faible ; critères multiples sans ajustement du risque alpha.</i>
Etude 4 A¹³ non publiée, financée par le programme au Soutien de Techniques Innovantes et Coûteuses (ex STIC) en 2006. Etude	Comparer d'un point de vue clinique et économique l'automesure de l'INR (fréquence des tests hebdomadaire) à la surveillance habituelle de l'anticoagulation (test en laboratoire d'analyses de biologie médicale une fois par mois) chez des patients	864 patients analysés. Suivi de 12 mois (suivi moyen non renseigné). Bonne corrélation entre les mesures de l'INR au laboratoire et les mesures effectuées en automesure (coefficient de corrélation de 0,82 (IC95% [0,81 ; 0,83]). Pas de différence en termes de temps passé dans la zone thérapeutique, d'accidents hémorragiques ou thromboemboliques majeurs et de décès. Le taux de satisfaction des patients interrogés était de 69,6% dans le groupe automesure. Pas de différence en termes de score

⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atrial fibrillation and heart valve disease: self-monitoring coagulation status using point-of-care coagulometers (the CoaguChek XS system and the INRatio2 PT/INR monitor). 2014.

<http://www.nice.org.uk/guidance/dg14/resources/atrial-fibrillation-and-heart-valve-disease-self-monitoring-coagulation-status-using-point-of-care-coagulometers-the-coaguhecks-system-and-the-inratio2ptinr-monitor-1053629789893> [consulté le 04/02/2016].

⁹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidance on the Use of Point-of-Care Testing of International Normalized Ratio for Patients on Oral Anticoagulant Therapy. CADTH Optimal use report. 2014. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OP0515_POC%20INR_Recs_Report.pdf [consulté le 04/02/2016].

¹⁰ Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Utilisation des coagulomètres portables chez les patients sous anticoagulants oraux: Health technology Assessment. 2009. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027348.pdf [consulté le 04/02/2016].

¹¹ Xu Zhe, Wang Zhiping, Ou J, Xu Y. et al. Two monitoring methods of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2012;33:38-47.

¹² Bajolle F, Lasne D, Elie C, Cheurfi R, Grazioli A, Traore M et al. Home point-of-care interational normalised ratio monitoring sustained by a non-selective educational program in children. Thrombosis and Haemostasis. 2012;108(4) :710-8.

¹³ Etude 4 A : Evaluation médicale et économique de l'automesure de l'anticoagulation, en ambulatoire, chez le porteur de prothèse valvulaire mécanique cardiaque par rapport à un suivi classique de l'anticoagulation. Non publiée.

Références	Objectifs	Principaux résultats
prospective randomisée multicentrique (24 centres en France).	porteurs de prothèse valvulaire mécanique.	de qualité de vie (SF-12). L'analyse des données économiques recueillies ne permettait pas de conclure en termes de différence de coût de suivi entre les groupes. <i>Etude non spécifique de COAGUCHEK XS ; durée de suivi faible ; critères multiples sans ajustement du risque alpha. Dans le groupe automesure, 94/575 patients (16,4%) ont arrêté d'utiliser le dispositif.</i>

04.1.1.1. DONNEES CLINIQUES

La demande ne repose sur aucune étude spécifique à COAGUCHEK INRANGE.

Chez l'enfant, deux nouvelles études publiées et une étude non publiée (protocole et rapport d'étude post-inscription), réalisées avec la génération antérieure du lecteur, COAGUCHEK XS, sont fournies. Aucune nouvelle donnée réalisée chez le patient adulte n'est fournie.

L'étude de Bajolle et al.¹⁴, est une étude observationnelle monocentrique réalisée en France (Necker). L'objectif était d'évaluer l'intérêt de l'automesure de l'INR à l'aide du dispositif COAGUCHEK XS, chez des enfants nécessitant plus de 3 mois de traitement par antivitamines K (AVK), dans le cadre d'un programme d'éducation et de formation préalablement établi. Le suivi médian était de 481 jours [70 ; 1 001].

Parmi les 104 patients analysés, 35,6% (37/104) étaient âgés de moins de 6 ans et 96% étaient traités par AVK en raison de pathologies cardiaques. L'âge médian était de 8,2 ans [0,26-17,9]. L'antivitamines K principalement utilisé était la warfarine (75/104, 72,1%). L'ajustement thérapeutique était réalisé par le médecin.

Les résultats indiquaient une bonne corrélation entre la mesure en laboratoire et la mesure à l'aide du dispositif d'automesure de l'INR (coefficient de corrélation de 0,97 [0,95-0,98]). Les résultats cliniques sont mentionnés dans le tableau 3.

Tableau 3 – Résultats cliniques

Critères évalués	Total patients (n=104)
Nombre médian d'INR par patient par mois en automesure	2,5 [1,6 ; 5,7]
Nombre médian d'INR par patient par mois en laboratoire d'analyses de biologie médicale	0,04 [0-3,2]
Temps passé dans la zone thérapeutique (%)	81,4% [36 ; 100]*
Complications graves	Un cas d'hémorragie grave ayant nécessité une transfusion. Aucun événement d'ordre thromboembolique.
Complications hémorragiques mineures	28 : 11 épistaxis, 11 hématomes sous-cutanés et 6 ménorragies.

* Il n'y avait pas de différence entre les patients nouvellement traités (55/104) et les patients (47/104) utilisant antérieurement la mesure de l'INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale (81% [48 ; 100] vs 85% [36 ; 100] ; p=NS).

Parmi les familles interrogées, 94,2% ont considéré que la formation leur permettait d'être plus impliquées dans le traitement de leurs enfants. Deux familles ont arrêté le suivi de l'INR par automesure et ont préféré le suivi conventionnel au laboratoire.

Ces données sont exploratoires, réalisées sur un faible effectif de patients.

L'étude de Soulé et al.¹⁵ est une enquête réalisée à l'aide de questionnaires dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt du programme de formation et d'éducation des enfants traités par

¹⁴ Azarnoush K, Camilleri L, Aublet-Cuvellier B, Geoffroy E, Dauphin C, Dubray C et al. Results of the first randomized French study evaluating self-testing of the International Normalized Ratio. The Journal of Heart Valve Disease. 2011;20:518-25.

¹⁵ Soulé N, Benbrik N, Gourmay V, Chantepie A. Evaluation de l'éducation au traitement anticoagulant et au système d'automesure de l'INR CoaguChek XS chez l'enfant. Arch Pediatr. 2013 Nov;20(11):1179-86.

AVK et utilisant le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS. Cette enquête a été réalisée en France (Tours et Nantes) auprès de 33 enfants et/ou de leurs familles. Deux ont été exclus de l'analyse (absence de réponse au questionnaire). Les caractéristiques des enfants sont mentionnées dans le tableau 4.

Tableau 4 – Caractéristiques des enfants

Caractéristiques	Total patients (n=33)
Age (année)	10,9 [3-17]
Durée du traitement (année)	4,8 [1-14]
Indications AVK	
Remplacement valvulaire	17
Dérivation cavo-pulmonaire	12
Maladie de Kawasaki	2
Cardiomyopathie dilatée	2

Le questionnaire était spécifique de l'étude et était composé de 20 questions (côtées de 0 (réponse fausse ou incomplète) à 1 (réponse correcte)).

Les résultats ont indiqué une moyenne de 14/20. Vingt-deux familles (70,9%) contrôlaient l'INR de façon régulière tous les 15 jours, 23 familles (74,2%) connaissaient les traitements susceptibles d'interagir avec les AVK et à éviter.

Les réponses issues du questionnaire indiquaient que l'INR était dans la zone thérapeutique dans 65,8% des cas [28-100]. Ce pourcentage était plus élevé avec l'automesure par rapport à la mesure de l'INR en laboratoire, avant la mise en place du système d'automesure (69,7% vs 49,1%). Le nombre d'INR en automesure a été en moyenne de 3,3 par mois [1,2-10].

Des complications mineures (hématomes, saignements dentaires, épistaxis prolongés) ont été rapportées dans 7 cas (22,6%). Des écarts excessifs de l'INR (<1,5 et > 5) ont été relevés dans 8 cas. Deux enfants ont été hospitalisés (déséquilibre sévère de l'anticoagulation et saignements persistants après soins dentaires).

Parmi les familles interrogées, 30 avaient une opinion positive du système d'automesure de l'INR (96,8%). Les avantages notifiés par les familles portaient sur la simplicité de l'automesure, moins contraignante et moins traumatisante que le prélèvement veineux chez l'enfant. Deux familles ont arrêté le suivi de l'INR par automesure et ont préféré le suivi conventionnel au laboratoire.

Ces données sont exploratoires, réalisées sur un faible effectif de patients, à l'aide d'un questionnaire réalisé spécifiquement pour l'étude.

L'étude INR-CHEK, non publiée. Cette étude a été réalisée suite à la demande de la Commission conditionnant le renouvellement d'inscription de COAGUCHEK XS à une étude multicentrique dont les critères sont les suivants : temps passé dans la zone cible, fréquence des contrôles et nombre de complications à long terme (hémorragies et thromboses).

L'étude INR-CHEK est une étude multicentrique (17 centres en France) dont l'objectif est d'évaluer le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS chez 77 enfants (< 18 ans) sous AVK au long cours. Le suivi médian était de 12 mois (1-15). L'âge moyen était de 8±6 ans (44% avaient moins de 6 ans). L'indication principale du traitement par AVK était la dérivation cavo-pulmonaire totale (45%). La warfarine était l'AVK le plus utilisé (61%).

Les résultats indiquaient une bonne corrélation entre les mesures de l'INR au laboratoire et les mesures effectuées en automesure (coefficient de corrélation de 0,90 (IC95% [0,88 ; 0,92])). Les résultats cliniques sont mentionnés dans le tableau 5.

Tableau 5 – Résultats cliniques

Critères évalués	Total patients (n=77)
Nombre moyen d'INR par mois en automesure (en excluant les 3 premiers mois de suivi)	3,6±4,1 (médiane 2,7 ; étendue : 0-28)
Nombre moyen d'INR sur 6 mois en laboratoire d'analyses de biologie médicale	2,73±6,21 (médiane 1 ; étendue : 0-49)

Critères évalués	Total patients (n=77)
Temps passé dans la zone thérapeutique (%)	65±23%
Evènements indésirables	6 complications hémorragiques et thrombotiques graves concernant 3 enfants 4 évènements non graves : 2 épistaxis, 1 hématome, 1 saignement dentaire concernant 3 enfants.

04.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

D'après le demandeur, aucune donnée issue de la matériovigilance concernant les bandelettes COAGUCHEK XS PT test PST et le lecteur COAGUCHEK INRANGE n'est rapporté.

En conclusion, aucune étude spécifique à COAGUCHEK INRANGE n'est fournie.

Trois nouvelles études spécifiques au dispositif COAGUCHEK XS, lecteur antérieur de la gamme inscrit sur la LPPR, ont été réalisées chez les enfants âgés de moins de 18 ans traités par antivitamines K au long cours, dans le cadre d'une surveillance en automesure. Les résultats indiquent une bonne corrélation entre les mesures d'INR réalisées en laboratoire d'analyses de biologie médicale et celles réalisées à l'aide du dispositif d'automesure. Le temps passé dans la zone thérapeutique était compris entre 65% et 81%. Les complications étaient dans la majorité des cas des complications hémorragiques mineures. Le taux de satisfaction des patients et/ou familles interrogés était de l'ordre de 90%. Ces nouvelles données sont en cohérence avec les données antérieurement prises en compte par la Commission. L'étude post-inscription, demandée par la Commission dans ses précédents avis, a été fournie. Cette étude confirme l'intérêt de l'automesure de l'INR à l'aide du dispositif COAGUCHEK XS chez les enfants traités par antivitamines K au long cours, dans le contexte organisationnel français.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

En France, la mesure de l'INR est effectuée dans des laboratoires d'analyses de biologie médicale à partir d'une ponction veineuse au pli du coude.

En phase d'équilibration ou en période de pathologies intercurrentes avec d'autres traitements médicamenteux temporaires, les contrôles doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal d'un mois chez les adultes et 15 jours chez les enfants.

L'interprétation des résultats de l'INR est réalisée par les médecins qui effectuent ensuite l'ajustement thérapeutique nécessaire.

Les dispositifs d'automesure représentent une alternative à la mesure en laboratoire, mais ne se substituent pas totalement à cette mesure. Des contrôles réguliers doivent être maintenus (1 fois tous les 6 mois quand le patient est bien équilibré).

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé confirme l'intérêt de COAGUCHEK INRANGE chez les enfants âgés de moins de 18 ans traités par AVK au long cours et les adultes porteurs de valve(s) mécanique(s) cardiaque(s) traités par AVK, dans les conditions de prescription et d'utilisation définies.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission souligne l'intérêt du dispositif COAGUCHEK INRANGE pour l'automesure de l'INR dans les indications et conditions d'utilisation retenues pour ce type de lecteur.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'utilisation au long cours d'un traitement anticoagulant est associée à un risque hémorragique élevé ou, à l'inverse, à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital. Une surveillance biologique régulière, reposant sur la mesure de la coagulation du sang exprimée en International Normalized Ratio (INR) est indispensable.

Les médicaments antivitamines K sont à l'origine du plus fort taux d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3 % des hospitalisations pour effet iatrogène). Les enquêtes françaises réalisées chez les patients traités par AVK ont notamment montré que le manque d'information et d'éducation des patients sur leur pathologie et leur traitement anticoagulant impacte sur la surveillance de leur traitement : un quart des patients ne réalisent pas leur test INR au moins une fois par mois, environ 40 % des patients déclarent ne pas connaître leur INR cible, plus de la moitié ne connaît pas les signes annonciateurs d'un surdosage et le pourcentage de temps passé en dehors de la zone thérapeutique est d'environ 40 %.¹⁶

Le traitement des enfants par AVK au long cours est principalement caractérisé par une variabilité inter-individuelle des doses plus importante que chez l'adulte et par la multiplicité des causes d'interférences (modifications alimentaires, infections, etc.). Les prélèvements sanguins sont contraignants, douloureux et difficiles à réaliser chez l'enfant.

Les médicaments antivitamines K au long cours sont à l'origine d'un risque hémorragique élevé ou, à l'inverse, de complications thrombotiques pouvant engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, le nombre de patients ayant reçu un anticoagulant par voie orale en 2013 est estimé à 1,49 millions¹⁷.

En 1998, une première étude menée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) portant sur l'évaluation des risques iatrogènes médicamenteux évitables, met en évidence que 13% des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liées à une hémorragie sous AVK, soit environ 17 000 hospitalisations par an, dont plus de la moitié évitables.

En 2007, une étude conduite par les CRPV dans des conditions similaires à celle de 1998, permet de disposer de données actualisées d'incidence d'hospitalisations en lien avec les effets indésirables des médicaments. L'analyse approfondie des données liées aux anticoagulants montre que les AVK correspondent toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (12,3 %).

L'enquête ENEIS 1 et 2 confirme que les anticoagulants, dont les AVK sont la première classe pharmacologique, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables

¹⁶ HAS. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamines K. Octobre 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport_inr_2009-02-11_11-34-20_386.pdf [consulté le 04/02/2016].

¹⁷ ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance (22/04/2014). [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK(offset)/0) [consulté le 04/02/2016].

graves rapportés liés au médicament). Les sujets âgés de 65 ans et plus sont majoritairement concernés¹⁸.

On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an¹⁹.

Aucune donnée spécifique de l'enfant n'est disponible.

04.2.3. IMPACT

Aucune mesure d'impact ou modélisation ne permet d'évaluer l'intérêt de COAGUCHEK INRANGE, notamment sur l'organisation des soins.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu du caractère de gravité des complications liées à l'utilisation des médicaments antivitamines K au long cours et en raison de la commodité d'emploi de la mesure capillaire à l'aide des dispositifs d'automesure de l'INR, la Commission considère que COAGUCHEK INRANGE utilisé en automesure a un intérêt en santé publique.

A l'inverse, la Commission précise que l'intérêt de l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'INR en autocontrôle n'est pas démontré dans le contexte organisationnel français. Dans la perspective du développement de l'utilisation de cette stratégie de surveillance, des données spécifiques seront attendues afin de confirmer son efficacité et sa sécurité.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de COAGUCHEK INRANGE est suffisant pour une inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque dans les indications qu'elle a définies antérieurement pour les lecteurs de cette gamme, à savoir:

- **Automesure de l'INR chez l'adulte porteur de valve mécanique cardiaque traité par antivitamines K.**
- **Automesure de l'INR chez les enfants âgés de moins de 18 ans traités par antivitamines K au long cours, notamment en cas de port de prothèses valvulaires mécaniques, dérivations cavo-pulmonaires, anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki, hypertension artérielle pulmonaire, prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies, thromboses veineuses ou artérielles.**

COAGUCHEK INRANGE est réservé aux patients ayant reçu une éducation thérapeutique, ainsi qu'une formation spécifique à l'utilisation du dispositif d'automesure de l'INR.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

¹⁸ ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) (18/07/2012). [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-Anti-vitamine-K-AVK/Prevention-des-hemorragies-provoquees-par-les-traitements-anticoagulants-anti-vitamine-K-AVK(offset)/0) [consulté le 04/02/2016].

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles définies par la Commission dans ses avis antérieurs pour ce type de dispositif médical, à savoir :

Modalités d'utilisation et de prescription chez les adultes

- **Modalités de dispensation**

COAGUCHEK INRANGE doit être réservé aux adultes porteurs de valve mécanique cardiaque ayant reçu une éducation sur le traitement par AVK, une formation à l'automesure et ayant réussi le contrôle des connaissances théoriques et pratiques, attesté par un certificat.

La prescription initiale de COAGUCHEK INRANGE doit être assurée par un médecin spécialiste en chirurgie cardiaque ou en cardiologie d'un établissement hospitalier public ou privé.

La formation, le suivi et le contrôle des connaissances théoriques et pratiques des patients doivent être assurés :

- Par un service de chirurgie cardiaque ou de cardiologie. Ce service doit être formé à la prise en charge des traitements anticoagulants, notamment à l'éducation thérapeutique, et aux dispositifs d'automesure de l'INR.
- Ou par une structure d'encadrement, de suivi de l'anticoagulation et de formation à l'automesure de l'INR, de type clinique des Anticoagulants (CAC), Soins de Suite et de réadaptation (SSR), ou centre de rééducation cardiovasculaire (CRCV). Une concertation avec le médecin prescripteur doit être réalisée afin de permettre une prise en charge globale et coordonnée du patient.

La prescription du dispositif doit être accompagnée d'un courrier adressé aux intervenants impliqués dans le suivi du traitement anticoagulant du patient (médecin traitant, cardiologue, pharmacien, laboratoire d'analyses de biologie médicale qui réalise habituellement les contrôles de l'INR). Les coordonnées d'un référent à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et des intervenants impliqués dans le suivi du patient. Si la formation, le suivi et le contrôle des connaissances sont réalisés par une structure d'encadrement à l'automesure de l'INR, ces structures doivent également indiquer les jours et horaires d'ouverture, les modalités de contact (téléphone, mail...) et rester en relation avec le centre prescripteur du dispositif d'automesure (ou un centre analogue en cas de déménagement).

- **Modalités de la formation initiale aux AVK et à l'automesure**

La formation initiale du patient doit comprendre :

- Une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi.
- Une formation pratique à l'autopiquête (notamment sur le prélèvement), et à l'utilisation du dispositif d'automesure.

A l'issue de cette formation, un contrôle avant délivrance des connaissances, théorique et pratique, doit être réalisé par le service ou par la structure d'encadrement à l'automesure de l'INR.

Ce contrôle doit permettre de vérifier que le patient a bien compris les principes du traitement anticoagulant, du dispositif d'automesure, la formation pratique et notamment la bonne qualité du prélèvement, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte.

En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec le patient ce qui n'a pas été compris et réévaluer les connaissances.

A tout moment de leur suivi, les patients qui en éprouvent le besoin peuvent recourir à une structure d'encadrement à l'automesure de l'INR pour bénéficier d'une formation complémentaire à leur formation initiale.

- **Transmission du résultat de l'INR et ajustement de la dose d'AVK**

- Lors de la phase d'apprentissage à l'utilisation du dispositif d'automesure à l'initiation du traitement par AVK, le médecin du service ou de la structure d'encadrement évalue la concordance des résultats de l'INR par prise de sang et par automesure et assure l'ajustement thérapeutique.
- A son retour à domicile, le patient communique les résultats de l'INR par automesure à son médecin traitant qui réalise l'ajustement thérapeutique et indique au patient la date de son prochain contrôle par automesure.
- Lors de la consultation 3 mois après l'intervention chirurgicale, le cardiologue ou le chirurgien cardiaque contrôle les connaissances du patient, l'ajustement thérapeutique, les valeurs d'INR par rapport à la zone-cible recommandée au patient et en rend compte au médecin traitant.
- A tout moment, le cas échéant, le patient peut solliciter l'avis du service ou de la structure d'encadrement et de suivi de l'anticoagulation ou de l'assistance téléphonique mise en place par le fournisseur du dispositif d'automesure.

Une concertation entre le centre prescripteur, le médecin traitant, et la structure d'encadrement dans le suivi de l'anticoagulation doit être envisagée au bénéfice du patient, dans le cadre de sa prise en globale et coordonnée.

Le renouvellement de la prescription des bandelettes peut être assuré par le médecin traitant, le cardiologue, ou le chirurgien cardiaque.

- **Rythme des tests**

- **A l'initiation du traitement par AVK :**

- Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure réalisés de façon concomitante (prélèvements à intervalle < 3 heures), pour évaluer la concordance des deux mesures.
- Puis au moins 1 INR par automesure / semaine jusqu'à stabilisation de l'INR.

- **En période d'INR stabilisé dans la zone-cible :**

- Un INR par automesure toutes les deux semaines.
- Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

- **Tous les six mois :**

- Un INR en laboratoire d'analyses de biologie médicale et un INR par automesure sont réalisés de façon concomitante pour réévaluer la concordance des deux mesures.

Modalités d'utilisation et de prescription chez les enfants

- **Modalités de dispensation**

COAGUCHEK INRANGE doit être réservé aux enfants et leurs parents ayant reçu une éducation sur le traitement par antivitamines K et une formation à l'automesure.

La prescription, la formation et le suivi des patients doivent être assurés par un service de cardiologie ou de pédiatrie ayant une activité cardiopédiatrique congénitale d'un établissement hospitalier public ou privé. Ce service doit être formé à la prise en charge des traitements anticoagulants, notamment à l'éducation thérapeutique, et aux dispositifs d'automesure de l'INR. Il doit également disposer d'une astreinte disponible 24h/24.

Concernant les enfants ayant une indication non cardiologique, la prescription, la formation et le suivi de ces patients peuvent être assurés par tout autre service d'un établissement hospitalier public ou privé présentant les mêmes pré-requis que ceux cités ci-dessus ou, le cas échéant, travaillant en concertation avec la structure spécialisée définie ci-dessus.

La prescription du dispositif doit être accompagnée d'un courrier adressé au médecin traitant ainsi qu'au laboratoire d'analyses de biologie médicale qui réalise habituellement les contrôles de l'INR. Les coordonnées d'un référent hospitalier à contacter en cas de difficultés doivent être mises à disposition du patient et/ou de sa famille.

- **Modalités de la formation initiale aux AVK et à l'automesure**

La formation initiale de l'enfant et/ou d'un membre de son entourage doit comprendre :

- Une formation théorique aux traitements AVK et au remplissage du carnet de suivi aux AVK.
- Une formation pratique à l'autopiquûre et notamment sur le prélèvement, et à l'utilisation du dispositif d'automesure.

A l'issue de cette formation, un contrôle avant délivrance des connaissances, théorique et pratique, doit être réalisé par le service référent.

Ce contrôle doit permettre de vérifier que la famille et/ou l'enfant ont bien compris les principes du traitement anticoagulant, du dispositif d'automesure, la formation pratique et notamment la bonne qualité du prélèvement, ainsi que les personnes à contacter en cas d'alerte.

En cas d'échec, le formateur doit reprendre avec l'enfant et sa famille ce qui n'a pas été compris et ré-évaluer les connaissances.

Un contrôle continu des connaissances pour le renouvellement de la prescription des bandelettes doit être réalisé 12 semaines après la première délivrance puis tous les 6 mois. Ce contrôle doit être assuré par le service à l'origine de la formation initiale. A défaut, ce contrôle doit être organisé par un centre d'éducation et de suivi de l'anticoagulation (type « clinique d'anticoagulation ») formé à l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'INR, et étant en relation avec le centre initiateur référent.

- **Transmission du résultat de l'INR et ajustement de la dose d'AVK**

Les résultats de l'INR seront transmis au service référent.

Le médecin du service référent fera l'ajustement thérapeutique, indiquera au patient la date du prochain contrôle (par le lecteur d'automesure et/ou par la méthode traditionnelle en laboratoire) et en informera le médecin traitant des enfants.

Lorsqu'une structure organisée d'éducation et de suivi de l'anticoagulation, type clinique d'anticoagulation, est disponible, un travail en concertation avec cette structure doit être réalisé (notamment par l'envoi d'un courrier accompagnant la prescription du dispositif, la précision aux familles des coordonnées des intervenants impliqués dans le suivi du traitement anticoagulant, etc.).

- Rythme des tests

Semaines	1	2-12	A partir de 13
INR laboratoire	Avant le début du traitement par AVK. Si nécessaire, en complément de l'automesure	Si nécessaire, en complément de l'automesure	1/ 6 mois
INR automesure	1/ 2 jours	1/ semaine puis 1/ 2 semaines dès que la stabilité dans la zone thérapeutique est jugée suffisante par le cardiopédiatre.	1/ 2 semaines

Un contrôle par le lecteur pourra être réalisé 48 heures après chaque changement de posologie, après un événement susceptible de modifier l'INR ou sur des signes évocateurs d'un mauvais ajustement.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

S'agissant d'une évolution incrémentale d'un dispositif déjà évalué par la Commission (COAGUCHEK XS), la Commission retient deux comparateurs :

- Le dispositif COAGUCHEK XS, dispositif antérieur de la gamme ;
- Mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses de biologie médicale (pour les deux indications), stratégie actuelle de référence.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques complémentaires demandées par la Commission dans ses avis du 18 avril 2007 et du 12 juillet 2011 ont été fournies. Les résultats confirment l'intérêt de l'automesure de l'INR chez les enfants traités par AVK au long cours, dans le contexte organisationnel français.

La Commission souligne une amélioration en terme de commodité d'emploi de COAGUCHEK INRANGE par rapport à la ponction veineuse, ce dispositif permettant de mesurer l'INR à partir d'un prélèvement capillaire.

Aucune étude comparant cette génération de lecteur à la génération antérieure n'est cependant fournie.

La Commission s'est prononcée pour :

- une amélioration modérée du service attendu (ASA III) de COAGUCHEK INRANGE par rapport aux mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire d'analyses de biologie médicale, dans les indications et conditions de prescription et d'utilisation définies ;
- une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) de COAGUCHEK INRANGE par rapport au dispositif antérieur de la gamme COAGUCHEK XS, au vu des évolutions techniques incrémentales apportées.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond :

- aux enfants traités par AVK au long cours ;
- aux patients adultes porteurs de valve(s) mécanique(s) cardiaque(s) traités par antivitamines K.

Le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK INRANGE étant une évolution incrémentale du dispositif COAGUCHEK XS, la population cible de COAGUCHEK XS est celle de COAGUCHEK INRANGE.

Chez l'enfant, les pathologies concernées sont trop spécifiques pour pouvoir disposer de données épidémiologiques suffisamment précises (port de prothèses valvulaires mécaniques, dérivations cavo-pulmonaires, anévrisme artériel de la maladie de Kawasaki, hypertension artérielle pulmonaire, prévention des thromboses intracavitaires dans les cardiomyopathies, thromboses veineuses ou artérielles). Aussi, la population cible de COAGUCHEK INRANGE ne peut être estimée d'après les données épidémiologiques.

Une estimation du nombre d'individus ayant utilisé le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS a été réalisée à l'aide des données de l'Assurance Maladie des dispositifs remboursés en ville et inscrits sur la LPPR¹⁹.

De 2008 à 2015, 1 186 lecteurs COAGUCHEK XS ont été remboursés (dont 186 lecteurs en 2015). En considérant qu'un seul lecteur est utilisé par enfant⁵ et en faisant l'extrapolation tous régimes confondus, 1 640 enfants auraient bénéficié en 2015 du dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS. Comme le lecteur nécessite l'utilisation de bandelettes, ce nombre correspond donc aux enfants ayant utilisé des bandelettes en 2015. Parmi eux, 255 enfants ont été remboursés d'un lecteur en 2015.

La population cible des enfants utilisateurs du dispositif COAGUCHEK INRANGE, estimée à partir de la population rejointe en 2015 pour le dispositif COAGUCHEK XS, serait de l'ordre de 1 600 dont 250 enfants qui en ont fait l'acquisition dans l'année 2015.

Chez l'adulte, le nombre total de patients qui seraient prêts à utiliser le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK INRANGE est estimé au maximum entre 68 200 et 76 700. Au vu des modalités de mise en œuvre, les patients concernés seront en grande majorité les patients nouvellement implantés, soit au maximum entre 2 400 et 2 700 nouveaux patients par an.³

¹⁹ Les données rapportent notamment le nombre de dispositifs remboursés (au travers du régime général de l'Assurance Maladie- hors sections locales mutualistes - métropole au cours des années 2006 à 2015. (codes LPPR de COAGUCHEK XS lecteur 1117129 et bandelettes 1162147) <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-et-prestations-lpp.php>

La population cible des adultes porteurs de valve(s) mécanique(s) cardiaque(s) traités par antivitamines K qui seraient prêts à utiliser le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK INRANGE est estimée au maximum entre 2 400 et 2 700 nouveaux patients par an.