



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

12 juillet 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	COAGUCHEK XS , dispositif d'automesure de l'INR
Modèles et références retenus :	Lecteur COAGUCHEK XS : référence 04625412016. Bandelettes-tests : boîtes de 24 (référence 04625358016).
Fabricant :	ROCHE DIAGNOSTICS GmbH (Allemagne)
Demandeur :	ROCHE DIAGNOSTICS (France)
Données disponibles :	Avis de la commission du 18 avril 2007. Sept nouvelles études réalisées spécifiquement chez l'enfant, dont 5 études analytiques, ont été retenues. Les 2 études cliniques sont les suivantes : - 1 étude comparative (automesure versus autocontrôle) randomisée monocentrique chez 28 enfants traités par la warfarine et utilisant le dispositif COAGUCHEK XS depuis plus de 3 mois, dans le cadre d'un programme d'éducation et d'encadrement réalisé en milieu hospitalier au Canada. La durée de suivi était de 12 mois. - 1 étude non publiée sur 103 enfants de moins de 18 ans sous antivitamines K (AVK) au long cours utilisant le dispositif d'automesure 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. Cette étude a été réalisée à l'initiative des cardiopédiatres et biologistes de l'hôpital Necker. Les résultats intermédiaires sur un effectif de 48 enfants sont fournis. L'étude clinique demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription de COAGUCHEK XS n'a pas été fournie.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique des dispositifs d'automesure de l'INR, chez 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 dues au traitement par antivitamines K pouvant engager le pronostic vital.
Indications :	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.
Eléments conditionnant le SR :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : Les modalités d'utilisation et de prescription sont modifiées comme suit : COAGUCHEK XS 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 médicales 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.

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.

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.

Le nettoyage et la désinfection de COAGUCHEK XS doivent respecter les recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) du 06 aout 2009.

Amélioration du SR :	ASR de niveau IV 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 médicales
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	La Commission déplore que l'étude post-inscription demandée en 2007 n'ait pas été mise en place. Le renouvellement est subordonné à la transmission des résultats d'une étude clinique multicentrique dont les critères seront les suivants : temps passé dans la zone cible, fréquence des contrôles et nombre de complications à long terme (hémorragies et thromboses).
Population cible :	Environ 600 patients parmi lesquels 200 ont fait l'acquisition d'un lecteur dans la seule année 2010

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Lecteur COAGUCHEK XS : référence 04625412016.

Bandelettes-tests : boîtes de 24 (référence 04625358016).

■ Conditionnement

Le conditionnement comprend :

- 1 étui.
- 1 lecteur COAGUCHEK XS.
- 4 piles de 1,5 V (alcalines au manganèse) de type AAA.
- 1 autopiqueur.
- 20 lancettes.

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

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

« 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. »

Historique du remboursement

1^{ère} demande de renouvellement d'inscription.

Par arrêté du 18 juin 2008 (Journal Officiel du 24 juin 2008) et suite à l'avis de la Commission du 18 avril 2007, COAGUCHEK XS est inscrit, sous nom de marque, sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR), pour une durée de 3 ans.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

COAGUCHEK XS (lecteur) et COAGUCHEK XS PT bandelettes-test :

Classe DMDIV, notification par TÜV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

■ Description

COAGUCHEK XS est un lecteur permettant d'afficher la valeur de la coagulation exprimée en INR (International Normalized Ratio). Une goutte de sang d'un volume minimum de 8 µL, 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 : 13,8 × 7,8 × 2,8 cm.

Poids du lecteur : 175 g (avec piles).

Mémoire : 100 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.

■ Fonctions assurées

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

■ Acte ou prestation associée

Sans objet.

Service rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de la compensation du handicap / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

- Rappel des avis de la Commission

La Commission a rendu un avis favorable le 18 avril 2007 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 médicales.

Le renouvellement a été conditionné à la réalisation d'une étude clinique dont les critères étaient les suivants : temps passé dans la zone cible, fréquence des contrôles et nombre de complications à long terme (hémorragies et thromboses).

- Analyse des nouvelles données

Seules les études réalisées spécifiquement chez l'enfant avec le dispositif COAGUCHEK XS ont été retenues.

- Données publiées

Sept publications, réalisées entre 2007 et 2010, sont fournies dans le dossier.

L'étude de Hill et al.¹ concernant une version antérieure du dispositif d'automesure (COAGUCHEK S) n'a pas été retenue.

L'étude de Bauman et al.², comparative randomisée monocentrique réalisée chez 28 enfants (âge médian de 10 ans [1-19]) traités par la warfarine et utilisant un dispositif d'automesure de l'INR depuis plus de 3 mois, dans le cadre d'un programme d'éducation et d'encadrement réalisé en milieu hospitalier. Le dispositif d'automesure utilisé était le COAGUCHEK XS. La durée de suivi était de 12 mois. Cette étude comparait l'intérêt de l'automesure de l'INR (ajustement

¹ Hill J, Perreault S, Dorval M. Validity of COAGUCHEK S for home monitoring of anticoagulant therapy in pediatrics. Can J Cardiol. 2007; 23(1):47-50.

² 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.

thérapeutique réalisé par le médecin) versus l'autocontrôle de l'INR (ajustement thérapeutique réalisé par le patient).

Les résultats n'ont pas montré d'événement hémorragique majeur ou thromboembolique dans les deux groupes. Les mesures d'INR >5 ont été observées 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.

Le temps passé dans la zone thérapeutique était 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.

Le nombre moyen d'INR sur la période d'étude était de 22,6 dans le groupe automesure et 22,7 dans le groupe autocontrôle. Les décisions de posologie dans le groupe autocontrôle étaient conformes à l'algorithme dans 90% des cas. Le nombre de décisions de posologie n'était pas précisé. Les résultats issus du questionnaire de qualité de vie concernant le traitement par la warfarine n'étaient pas différents entre les 2 groupes (valeurs chiffrées non rapportées). Cependant les patients manifestaient une préférence pour l'autocontrôle. Toutes les familles sauf une souhaitent continuer l'autocontrôle. Cette étude est résumée en Annexe.

Les principales limites de cette étude sont les suivantes : faible effectif, monocentrique, absence de calcul du nombre de sujets nécessaire et d'analyse statistique entre les groupes.

Les cinq autres études sont des études analytiques^{3, 4, 5, 6, 7} dont l'objectif était de comparer chez les enfants traités par AVK au long cours, les résultats des INR issus du dispositif d'automesure COAGUCHEK XS à ceux obtenus par la méthode habituelle en laboratoire d'analyses médicales. Ces études concluent à une bonne concordance des résultats. La moyenne des différences des INR entre le dispositif et la mesure en laboratoire selon la méthode de Bland et Altman, indiquée dans 4 études, variait entre 0,07 [-0,002 ;0,15] et 0,13 [-0,22 ;0,48]. Une étude a indiqué une diminution de la concordance pour des valeurs d'INR > 4.

- Données non publiées

Les résultats intermédiaires d'une étude monocentrique chez 103 enfants de moins de 18 ans sous AVK au long cours utilisant le dispositif d'automesure de l'INR 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, sont fournis. Cette étude a été réalisée à l'initiative des cardiopédiatres et biologistes de l'hôpital Necker avec le soutien du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et Filiale de Cardiopédiatrie (FCP) de la Société Française de Cardiologie.

L'objectif principal est d'évaluer le temps passé dans la zone thérapeutique. Les objectifs secondaires sont l'évaluation des complications (hémorragies et thromboses) et l'observance de la surveillance biologique par la fréquence des mesures de l'INR.

L'analyse intermédiaire a été réalisée sur un effectif de 48 enfants suivis de septembre 2008 à décembre 2009. 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%).

³ Greenway A, Ignjatovic V, Summerhayes R, Newall F, Burgess J, DeRosa L, et al. Point-of-care monitoring of oral anticoagulation therapy in children. Comparison of the COAGUCHEK XS system with venous INR and venous INR using an International Reference Thromboplastin preparation (rTF/95). *Thromb Haemost.* 2009;102(1):159-65.

⁴ Bauman ME, Black KL, Massicotte MP, Bauman ML, Kuhle S, Howlett-Clyne S, et al. Accuracy of the COAGUCHEK XS for point-of-care international normalized ratio (INR) measurement in children requiring warfarin. *Thromb Haemost.* 2008;99(6):1097-103.

⁵ Williams VK, Griffiths AB. Acceptability of COAGUCHEK S and COAGUCHEK XS generated international normalised ratios against a laboratory standard in a paediatric setting. *Pathology.* 2007;39(6):575-9.

⁶ Paioni P, Kroiss S, Kagi E, Bergstrasser E, Fasnacht M, Bauersfeld U, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation therapy in children. *Acta Haematol.* 2009;122(1):58-63.

⁷ Moon JR, Jeong SI, Huh J, Lee HJ, Park PW, Kang IS. Accuracy of COAGUCHEK XS for point-of-care antithrombotic monitoring in children with heart disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40(3):247-51.

Les indications aux AVK et les zones thérapeutiques sont définies dans le tableau ci-dessous.

Indications aux AVK	Nombre d'enfants (%)	Zone thérapeutique [Zone thérapeutique avec tolérance]
Valve mécanique mitrale	22 (45,8)	2,5-3,5 [2,5-4,5]
Valve mécanique mitrale +aortique	1 (2)	2,5-3,5 [2,5-4,5]
Valve mécanique aortique	5 (10,4)	2-3 [1,8-3,3]
Anévrisme des coronaire (maladie de Kawasaki)	1 (2)	2,5-3,5
Cardiomyopathie dilatée	5 (10,4)	2-3 [1,8-3,3]
Accident vasculaire cérébral (syndrome des antiphospholipides)	2 (4,1)	2-3 [1,8-3,3]
Dérivation cavopulmonaire totale	12 (25)	2-3 [1,5-3,3]

Il n'y a eu aucune complication hémorragique ou thrombotique durant la période de suivi (pour un suivi total de 37,4 personnes-année). Le temps passé dans la zone thérapeutique 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 résultats médians au test écrit à l'issue de la journée de formation initiale étaient de 17/20 [10-20]. Les familles souhaitent poursuivre l'automesure de l'INR, hormis un patient adolescent qui a abandonné le suivi par automesure.

La qualité méthodologique de cette étude est faible : analyse intermédiaire exploratoire, faible effectif, monocentrique, non comparative.

En conclusion, les études ont montré une bonne corrélation entre COAGUCHEK XS et les mesures réalisées en laboratoire d'analyses médicales. Cependant, la Commission souligne la faible qualité méthodologique des études démontrant l'impact clinique de l'automesure de l'INR chez l'enfant ainsi que l'absence de l'étude clinique demandée pour le renouvellement de l'inscription de COAGUCHEK XS.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique, de compensation du handicap

La mesure de l'INR est réalisée au laboratoire d'analyses médicales à partir d'une ponction veineuse au pli du coude.

En pratique, la fréquence est de 2 fois par mois quand l'enfant est bien équilibré. En phase d'équilibration ou en période de pathologies intercurrentes avec d'autres traitements médicamenteux temporaires, les contrôles sont plus fréquents.

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 l'enfant est bien équilibré).

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé confirme l'intérêt de COAGUCHEK XS dans les indications et conditions d'utilisation retenues.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

L'utilisation au long cours d'antivitamines K dans les pathologies concernées est associée à un risque hémorragique élevé ou, à l'inverse, à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital.

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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

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 2004, l'étude ENEIS (étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins) confirme ces données puisque les anticoagulants, dont les AVK sont la première classe pharmacologique, représentent en terme de iatrogénie 37% des événements indésirables graves rapportés liés au médicament. Plus récemment, une nouvelle étude conduite en 2007 par les CRPV dans des conditions similaires à celle de 1998, montre que les AVK correspondent toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (12,3 %).⁸

Nous ne disposons pas de données spécifiques de l'enfant.

2.3 Impact

L'impact sur la qualité de vie des enfants et de leurs parents est important (diminution des prélèvements veineux, déplacements, absences scolaire, phobie de l'aiguille, etc.).

Compte tenu de la faible population de patients, l'impact sur le système de soins est faible.

Au total, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu du système COAGUCHEK XS 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, dans les indications et conditions de prise en charge retenues.

Eléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Conformément aux propositions du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et de la Filiale de Cardiopédiatrie (FCP) de la Société Française de Cardiologie, la Commission recommande un allègement du rythme des tests lors des premières semaines de suivi. Par ailleurs, l'Afssaps a élaboré en aout 2009 des recommandations à l'attention des patients sur le nettoyage et la désinfection de COAGUCHEK XS.

Les modalités d'utilisation et de prescription sont modifiées comme suit :

COAGUCHEK XS 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.

⁸ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamines K. avril 2009.

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/5e41e9188c8a23330bc0f0461821d691.pdf

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 médicales 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.

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.

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.

Le nettoyage et la désinfection de COAGUCHEK XS doivent respecter les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire (Afssaps) du 06 aout 2009⁹.

⁹AFSSAPS. Recommandations concernant le nettoyage et la désinfection du lecteur CoaguChek XS à l'attention des patients. Aout 2009. <http://www.afssaps.fr>

Amélioration du Service Rendu

Les données cliniques complémentaires depuis l'avis du 18 avril 2007 ne permettent 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 médicales, en termes de commodité d'emploi retentissant sur la qualité de vie.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La Commission déplore que l'étude post-inscription demandée en 2007 n'ait pas été mise en place.

Le renouvellement est subordonné à la transmission des résultats d'une étude clinique multicentrique dont les critères seront les suivants : temps passé dans la zone cible, fréquence des contrôles et nombre de complications à long terme (hémorragies et thromboses).

Durée d'inscription proposée :

5 ans.

Population cible

La population cible du dispositif COAGUCHEK XS correspond aux enfants traités par AVK au long cours pour lesquels une automesure de l'INR a été réalisée. 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 XS ne peut être estimée d'après les données épidémiologiques.***

Une estimation du nombre d'enfants ayant utilisé un dispositif d'automesure de l'INR depuis la date de publication au Journal Officiel de COAGUCHEK XS (24 juin 2008) a été réalisée par la HAS. L'analyse porte sur les données¹⁰ de la CNAMTS concernant un échantillon représentatif au 1/97^{ième} de la population des bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie. Seuls figurent, dans cet échantillon, les bénéficiaires du régime général ayant perçu des soins de remboursement. Pour extrapoler à l'ensemble des bénéficiaires de l'Assurance Maladie, il faut savoir que :

-aucune donnée de consommation n'est retrouvée dans la base « mère » dont est extrait l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) pour 7 % des bénéficiaires de l'EGB : les « consommateurs » représenteraient donc 93% des bénéficiaires de l'échantillon.

-les bénéficiaires du régime général représenteraient 73,5% de l'ensemble des bénéficiaires tous régimes confondus de l'Assurance Maladie.¹¹

Dans cet échantillon, les patients qui ont été sélectionnés sont ceux pour lesquels une automesure de l'INR a été pratiquée en ville (codes LPPR lecteurs 1117129/ 1175322 et bandelettes-tests 1162147/1191960). Les résultats figurent dans le tableau 1.

¹⁰ Les données se rapportent à un échantillon représentatif résultant d'un sondage sur le numéro de sécurité sociale des ouvriers ou ayant droits bénéficiaires du régime général (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires EGB).

¹¹ Points de repère de l'Assurance Maladie. N°25 Septembre 2009.

Tableau 1. Nombre d'enfants ayant bénéficié d'une automesure de l'INR, à partir du 24 juin 2008 (date de publication au Journal Officiel). Source EGB.

Sources	Nombre d'enfants (sur 33 mois)
Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) ayant perçu des remboursements de soins	4
Echantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) ayant perçu ou non des remboursements de soins	$4/0,93 = 4,3$
Extrapolation aux bénéficiaires du régime général	$4,3 \times 97 = 417$
Extrapolation aux bénéficiaires tous régimes confondus	$417/0,735 = 567$

L'extrapolation portant sur un effectif très faible de patients, les résultats ont été mis en parallèle avec les données fournies par l'Assurance Maladie¹². Ces dernières rapportent le nombre de dispositifs remboursés pour COAGUCHEK XS (codes lecteur 1117129 et bandelettes 1162147) par le régime général de l'Assurance Maladie. Elles montrent que depuis le 24 juin 2008, un total de 419 lecteurs COAGUCHEK XS a été remboursé (143 en 2010). En considérant qu'un seul lecteur est utilisé par enfant et en faisant l'extrapolation tous régimes confondus, 570 enfants auraient bénéficié en 2010 d'une automesure de l'INR avec le dispositif COAGUCHEK XS (le lecteur nécessite l'utilisation de bandelettes). Ce nombre correspond donc aux enfants ayant utilisé des bandelettes en 2010. Parmi eux, 200 enfants ont été remboursé d'un lecteur en 2010.

La population cible, estimée à partir de la population rejointe en 2010 pour le dispositif COAGUCHEK XS (lecteur et bandelettes), serait de l'ordre de 600 dont 200 patients qui en ont fait l'acquisition dans la seule année 2010.

¹² <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medic-am-generic-am-biolam-lpp-am/lpp-am-2006-2007.php>

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence/ Nom de l'étude	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
Type de l'étude	Etude comparative randomisée monocentrique
Date et durée de l'étude	Les inclusions ont débuté en avril et se sont terminées en août 2008
Objectif de l'étude	Evaluer l'intérêt de l'autosurveillance de l'INR chez les enfants traités par warfarine au long cours (automesure versus autocontrôle)
Dispositifs utilisés	COAGUCHEK XS
METHODE	
Critères d'inclusion	Enfants de 0 à 19 ans traités par la warfarine réalisant la surveillance de l'INR par automesure depuis plus de 3 mois au moment de l'inclusion dans le cadre d'un programme d'encadrement (VPaT) et d'éducation (KidClot)
Critères de non inclusion	Non précisé
Cadre et lieu de l'étude	Stollery Children's hospital, Edmonton, Canada
Protocole	- Dans le groupe automesure (self-testing), les patients ou un membre de leur entourage réalisent l'INR et transmettent le résultat à un médecin ou une infirmière du programme VPaT. Le médecin décide d'une éventuelle modification de posologie d'AVK. - Dans le groupe autocontrôle (self-management), les patients bénéficient d'une heure de renforcement d'éducation avec notamment des informations sur la fréquence des contrôles et des informations sur les algorithmes d'ajustement des doses de warfarine. Pendant les 3 premiers mois, ils communiquent leur décision au médecin pour validation; puis ils sont autonomes et n'appellent le médecin qu'en cas de problème.
Critères de jugement principaux	Complications Temps passé dans la zone thérapeutique
Critères de jugement secondaires	Evaluer les décisions relatives aux changements de posologie de warfarine conformément à un algorithme des patients en autocontrôle Evaluer la qualité de vie, à l'aide du questionnaire de qualité de vie KidClot Identifier les caractéristiques des patients pouvant bénéficier de l'autocontrôle
Taille de l'échantillon / Calcul du nombre de sujets nécessaires	Non réalisé
Durée de suivi	Absence de durée moyenne de suivi. 26 patients sont suivis 12 mois (93%).
Méthode de randomisation	Randomisation sous enveloppes scellées des enfants/familles répondant aux critères d'inclusion
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en ITT - absence d'analyse statistique entre les groupes
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	28
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	âge médian 10 ans [1-19]. - 14 enfants en automesure et 14 en autocontrôle. Pas de différence statistiquement significative en terme de diagnostic, indication, âge, niveau socioéconomique. 2 perdus de vue dans le groupe autocontrôle : 1 arrêt de traitement anticoagulant, 1 déménagement.
Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	- Aucun événement hémorragique ou thromboembolique dans les 2 groupes. - Les mesures d'INR >5 ont été observées 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.

	- Le temps passé dans la zone thérapeutique était de 83,9% en début et fin d'étude dans le groupe automesure et passait de 77,7% à 83% dans le groupe autocontrôle. - Le nombre moyen d'INR sur la période d'étude était de 22,6 dans le groupe automesure et 22,7 dans le groupe autocontrôle.
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	- Les décisions de posologie dans le groupe autocontrôle étaient conformes à l'algorithme dans 90% des cas. - Les auteurs ont enregistré sur 318 mesures d'INR, 10 appels de patients du groupe autocontrôle pour demande d'information ou aide dans la décision de la posologie. - Les auteurs n'identifient pas de caractéristiques permettant de prévoir le succès des patients pour l'autocontrôle. - Qualité de vie : Pas de différence entre les groupes concernant le traitement par la warfarine. Les patients manifestaient une préférence pour l'autocontrôle. Toutes les familles sauf une souhaitent continuer l'autocontrôle.