



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 15 novembre 2006 (JO du 28 mai 2008).

PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable

Boîte de 30 (CIP : 334 841-3)

Laboratoires MERCK SERONO

Fluindione

Code ATC : B01AA (anti-vitamines K)

Liste I

Date de l'AMM (nationale) : 12/10/1988

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

Indications Thérapeutiques :

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

Posologie : Cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2011), PREVISCAN a fait l'objet de 3 850 000 prescriptions. La posologie moyenne observée, de 1 à 2 comprimés/jour, est conforme au RCP.

PREVISCAN est majoritairement prescrit dans les arythmies cardiaques (53,1% des prescriptions). PREVISCAN est également prescrit dans les thromboses (5,4%), l'insuffisance cardiaque (3,9%) et les cardiopathies ischémiques (3,9%).

Etude Mahé (2006)¹ : « Utilisation et suivi biologique des anti-vitamines K en pratique médicale courante – Résultats français de l'étude internationale ISAM (International Study of anticoagulation Management) chez des patients ayant une fibrillation auriculaire ».

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'utilisation des AVK et la qualité du suivi biologique chez des patients adultes traités par AVK pendant au moins 60 jours au cours des 12 derniers mois pour fibrillation auriculaire chronique.

Il s'agit d'une étude observationnelle, longitudinale, rétrospective avec un suivi rétrospectif de 12 mois.

Les patients ayant une prothèse valvulaire cardiaque ou une cardiopathie secondaire à un rhumatisme valvulaire aigu ou un antécédent de chirurgie valvulaire cardiaque ou inclus dans un essai thérapeutique sur l'anti-coagulation étaient exclus.

Les médecins généralistes étaient sélectionnés à partir d'un réseau d'investigateurs d'essais cliniques, les cardiologues sélectionnés par tirage au sort à partir d'un listing exhaustif en respectant les quotas régionaux et le type d'activité (libéral/mixte).

Le critère de jugement retenu était le temps passé dans l'intervalle de l'INR cible déterminé en utilisant la méthode d'interpolation linéaire. Toutes les valeurs d'INR disponibles sur les 12 mois de l'étude ont été prises en compte.

Résultats français :

Parmi les 80 médecins (50 médecins généralistes et 30 cardiologues) sélectionnés en septembre 2002, 63 (79%, soit 43 médecins généralistes et 20 cardiologues) ont recruté au moins un patient.

Sur les 535 patients éligibles, seuls 278 patients (52%) avec fibrillation auriculaire ont accepté de participer à l'étude.

L'utilisation de la fluindione a été rapportée chez 78% des patients (213/272), de l'acénocoumarol chez 18% (49/272) et de la warfarine chez 3% des patients (8/272).

Chez les 278 patients, le traitement par AVK a été majoritairement initié par le cardiologue (66,7%) et renouvelé par le généraliste (68,5%).

La posologie quotidienne médiane était de 0,67 comprimé [min 0 – max 2,5] et elle n'est pas identique d'un jour à l'autre chez 52% des patients (139/269). Durant l'année, la posologie a varié chez 48% (130/269) des patients, avec un nombre médian de changement de dose de 2,0 [min 0 – max 19].

Une moyenne de 12,3 contrôles d'INR a été réalisée dans les 12 derniers mois.

Les patients ont passé 14% du temps avec un INR <2,0, 59% du temps avec un INR dans l'intervalle de [2,0 – 3,0], et 27% du temps avec un INR >3.

Note :

La portée des résultats de cette étude est limitée du fait de son caractère rétrospectif, de la méthode de sélection des médecins participants et du taux d'accord de participation faible obtenu chez les patients ne pouvant limiter les biais de sélection. Par ailleurs, l'analyse n'a pas distingué les patients débutant un traitement par AVK des patients en cours de traitement. Par ailleurs, ces données sont anciennes et n'ont pas été actualisées.

Toutefois, elle reflète les difficultés d'équilibration d'un traitement par AVK .

Analyse des données cliniques disponibles

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

¹ Mahé I, Bal dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF, Drouet L. Use and monitoring of vitamin K antagonists in everyday medical practice. French results of the international ISAM study of patients with nonvalvular atrial fibrillation. Presse Med. 2006 Dec;35:1797-803.

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} mai 2003 au 30 avril 2009 a montré une exposition totale de 2 560 504 patients-année entre le 1^{er} mai 2003 et le 30 avril 2007 ; cette exposition a augmenté de 5% entre le 1^{er} mai 2007 et le 15 avril 2008 (756 557 patients-année) et de 2% entre le 16 avril 2008 et le 30 avril 2009 (772 550 patients-année). Au cours de cette période, les événements observés ont donné lieu à des modifications des paragraphes suivants du RCP :

- Interactions médicamenteuses : ajout des interactions avec le paracétamol à hautes doses, le tramadol, la colchicine, l'aprepitant, le proguanil, le danazol, la troléandomycine et la fosphénytoïne,
- Contre-indications : précisions relatives aux fortes doses d'aspirine et des antalgiques/antipyrétiques en cas d'ulcères,
- Mises en garde et précautions d'emploi : ajout de situations à risque hémorragique (insuffisance rénale sévère, forte dose d'aspirine), et de recommandations relatives aux femmes en âge de procréer.

Par ailleurs, l'actualisation du schéma commun des AVK, en date du 4/08/2009 et du 17/03/2011, a entraîné des modifications du RCP en termes de durée et suivi du traitement:

- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : durée de traitement d'au moins 3 mois (contre 1 à 3 auparavant),
- Suppression de l'indication de prévention des thromboses sur cathéter,
- Modification de l'INR cible et de la fourchette d'INR recommandée dans les valvulopathies mitrales (INR 2 à 3 contre 3 à 4,5 auparavant).

Les données acquises de la science sur les troubles du rythme^{2,3}, les thrombose veineuses⁴, les embolies pulmonaires⁵, les IDM^{6,7,8} et les AVK^{9,10} ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 6 septembre 2006.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les cardiopathies emboligènes, les complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde, les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire sont des affections qui peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre de traitements préventif et curatif pour l'indication : « Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine » et dans le cadre d'un traitement préventif pour les deux autres indications.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ces indications est important.

² ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with atrial fibrillation,

³ NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation "Rate control in the medical management of atrial fibrillation" Heart 2007;93:35–38.

⁴ Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps, décembre 2009.

⁵ ESC - Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008;29:2276-2315.

⁶ Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la Haute Autorité de Santé ; 06 février 2007

⁷ ACC/AHA 2007 "Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction, 2007"

⁸ ESC/EACTS – Guidelines for myocardial revascularization. European Heart Journal 2010 doi:10.1093/eurheartj/ehq277

⁹ Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK), actualisation. Afssaps, avril 2009.

¹⁰ Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT). Recommandations professionnelles rédigées avec la participation méthodologique et le concours financier de la HAS : « Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. » Sang Thromb Vaiss 2008;20(N°spécial juillet 2008).

A noter cependant que les AVK seraient toujours au 1^{er} rang des causes d'accidents iatrogènes et seraient responsables de 4 000 hémorragies mortelles par an et de 17 000 hospitalisations par an en raison de leurs complications hémorragiques. Ils seraient à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirables : 0,45% en 2007 et 0,41% en 1998^{11,12}, ce qui aurait représenté 12,3% des hospitalisations pour effet indésirable en 2007 et 13% en 1998.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans les indications de l'AMM.

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

La Commission rappelle que les carnets d'information et de suivi de traitement, ainsi que les logiciels d'aide à la prescription des AVK constituent des outils importants de santé publique.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

¹¹ Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B and the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross sectional study in medical departments. BMJ 2000; 320: 1036.

¹² EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007. (non publiée)