

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
8 mars 2016

CONCLUSIONS

COAGUCHEK XS, 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 2)

Indications retenues :	Automesure de l'INR chez l'adulte porteur de valve mécanique cardiaque traité par antivitamines K.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt diagnostic des dispositifs d'automesure de l'INR, chez les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque 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.
Comparateur retenu :	Mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire de biologie médicale
Amélioration du SA :	ASA de niveau III (modérée)
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 et du 12 juillet 2011 ; - 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 rapports d'évaluation technologique évaluant 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 ; - 1 méta-analyse comparant 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. Les dispositifs d'automesure évalués n'étaient pas précisés. La durée moyenne de suivi était de 12 à 51 mois. - 2 études prospectives contrôlées randomisées comparant la surveillance mensuelle de l'INR au laboratoire 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. La durée de suivi était de 49 semaines et 12 mois. - 1 étude évaluant le suivi des patients préalablement inclus dans une des études contrôlées randomisées sus-citées, à l'aide d'un questionnaire élaboré pour cette étude.
---------------------	---

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>Les modalités d'utilisation et de prescription sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modalités de dispensation <p>COAGUCHEK XS 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 XS 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.

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 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.

	<p>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.</p> <p>Le renouvellement de la prescription des bandelettes peut être assuré par le médecin traitant, le cardiologue, ou le chirurgien cardiaque.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rythme des tests <ul style="list-style-type: none"> ▪ A l'initiation du traitement par AVK : <ul style="list-style-type: none"> - Un INR en laboratoire 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> - Un INR en laboratoire de biologie médicale et un INR par automesure sont réalisés de façon concomitante pour réévaluer la concordance des deux mesures.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Le nombre total de patients prêts à utiliser le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS est estimé au maximum entre 68 200 et 76 700. Au vue des modalités de mise en œuvre, la population cible est estimée au maximum entre 2 400 et 2 700 nouveaux patients par an.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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) : extension de l'indication de l'automesure de l'INR chez les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque traités par antivitamines K.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Modèles et références proposés par le demandeur :

Lecteur COAGUCHEK XS : référence 04625412016.

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

01.2. 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.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'indication suivante :

Automesure de l'INR chez l'adulte porteur de valve mécanique cardiaque traité par antivitamines K.

01.4. COMPARETEUR(S) REVENDIQUE(S)

Mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire de biologie médicale.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande de modification des conditions d'inscription (extension d'indication).

COAGUCHEK XS a été évalué pour la première fois par la Commission en 2007. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie chez l'enfant, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 18 juin 2008 (Journal Officiel du 24 juin 2008). Le renouvellement de sa prise en charge a été accordé par arrêté² du 4 janvier 2012 (Journal Officiel du 10 janvier 2012) 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 :

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. http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20080624&numTexte=17&pageDebut=10099&pageFin=10100 [consulté le 04/02/2016].

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. http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120110&numTexte=21&pageDebut=00442&pageFin=00443 [consulté le 04/02/2016].

- 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.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. 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 : 300 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.

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. L'autosurveillance concerne à la fois l'automesure et l'autocontrôle :

- 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.

Ces dispositifs peuvent également être utilisés par le professionnel de santé ; toutefois ce mode d'utilisation sort du cadre de l'autosurveillance.

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

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

- Avis de la Commission du 18 avril 2007³

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 de biologie médicale.

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 2011⁴

L'étude clinique demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription de COAGUCHEK XS n'a 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 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 2 études cliniques étaient 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.

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 résultats issus du questionnaire de qualité de vie concernant le traitement par la warfarine n'étaient pas différents entre les 2 groupes (valeurs

³ 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].

⁴ 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/coaguheck_xs-12_juillet_2011_3528_avis.pdf [consulté le 04/02/2016].

chiffrées non rapportées). Cependant les patients manifestaient une préférence pour l'autocontrôle. Toutes les familles sauf une souhaitent continuer l'autocontrôle.

- 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.

Les résultats intermédiaires sur un effectif de 48 enfants sont 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%).

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 (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.

Néanmoins, cette analyse intermédiaire est exploratoire, l'effectif est faible, l'étude est monocentrique et non comparative.

- Rapport d'évaluation sur les dispositifs d'automesure de l'INR⁵ – 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

⁵Haute 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].

sous antivitamines K était un préalable indispensable à l'utilisation des dispositifs d'automesure, d'autant que 900 000 patients étaient concernés.

04.1.1.2. RAPPORTS D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

- National Institute for health and Clinical Excellence (NICE), Royaume-Uni, 2014⁶

Dans ses recommandations relatives aux dispositifs d'automesure de l'INR, sur la base d'une revue systématique de la littérature et de l'avis d'un groupe d'experts multidisciplinaires, le NICE recommande l'utilisation du dispositif COAGUCHEK XS en autosurveillance (automesure ou autocontrôle) chez les enfants et adultes traités par antivitamines K au long cours ayant une fibrillation atriale ou une pathologie valvulaire cardiaque. Ces patients doivent être volontaires (décision fondée sur les préférences du patient pour cette stratégie de surveillance) et avoir les capacités physiques et cognitives leur permettant de réaliser l'autosurveillance. En outre, ces patients doivent bénéficier d'une formation à l'utilisation des dispositifs d'automesure ainsi qu'un contrôle régulier par le professionnel de santé de leur capacité à réaliser cette autosurveillance.

L'analyse économique⁷ part du constat que l'augmentation de la fréquence des tests INR permettrait de diminuer les événements indésirables liés à une mauvaise adaptation des doses. Les conclusions économiques indiquent un coût de suivi par autosurveillance plus élevé (principalement à cause d'une fréquence de test plus élevée) mais plus que compensé par une diminution du coût liée à la prise en charge des complications.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada, 2014⁸

Le CADTH a élaboré des recommandations sur l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'INR chez les patients traités par antivitamines K au long cours (> 3 mois). Ces recommandations sont fondées sur une analyse systématique de la littérature et l'avis d'un groupe d'experts multidisciplinaires. Le CADTH positionne les dispositifs d'automesure comme une alternative au test en laboratoire de biologie médicale. Chez les patients capables d'ajuster leur traitement, l'autocontrôle est recommandé. Chez les patients qui ne sont pas capables ou qui ne souhaitent pas ajuster leur traitement, l'automesure est recommandée uniquement chez les patients souhaitant cette stratégie de surveillance et lorsque l'accès au laboratoire de biologie médicale est difficile (les critères de difficulté d'accès ne sont pas précisés).

- Centre Fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique, 2009⁹

Le KCE recommande sur la base d'une revue systématique de la littérature et de l'avis d'un groupe d'experts multidisciplinaires, que l'organisation du suivi de l'anticoagulothérapie orale à long terme soit orientée vers l'utilisation de dispositifs d'automesure de l'INR dans le cadre d'un autocontrôle par le patient et, dans une moindre mesure, dans le cadre d'une automesure par le patient. Les conclusions économiques se fondent sur des scénarii hypothétiques, en raison de données manquantes. Les résultats montrent que les facteurs

⁶ 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-selfmonitoring-coagulation-status-using-pointofcare-coagulometers-the-coaguchekxs-system-and-the-inratio2ptinr-monitor-1053629789893> [consulté le 04/02/2016].

⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Costing statement: Atrial fibrillation and heart valve disease: self-monitoring coagulation status using point-of-care coagulometers (the CoaguChekXS system and the INRatio2 PT/INR monitor). 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/dg14/resources/dg14-selfmonitoring-coagulation-status-in-people-on-longterm-vitamin-k-antagonist-therapy-who-have-atrial-fibrillation-or-heart-valve-disease-pointofcare-coagulometers-the-coaguchek-xs-system-and-the-46621> [consulté le 04/02/2016].

⁸ 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].

⁹ Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Utilisation des coagulomètres portables chez les patients sous anticoagulants oraux: Health technology Assesment. 2009. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027348.pdf [consulté le 04/02/2016].

qui influencent le plus le coût sont le nombre de tests par an et le nombre de contacts avec les professionnels de santé.

Les aspects suivants doivent être pris en considération :

- La sélection des patients doit être basée sur leur volonté personnelle et leurs capacités. Des parents proches peuvent également être sélectionnés (par exemple, dans le cas d'enfants ou de patients souffrant d'un handicap visuel).
- La formation du patient est obligatoire et devrait être standardisée avec l'obtention d'un certificat.
- Une assistance et un suivi doivent être disponibles pour résoudre les problèmes liés au test ou à l'adaptation des doses.
- Un contrôle de qualité externe des dispositifs d'automesure est nécessaire.

04.1.1.3. ETUDES CLINIQUES

L'étude Azarnoush et al. 2011¹⁰ est une étude monocentrique, comparative, randomisée réalisée en France. L'objectif était de comparer la surveillance mensuelle de l'INR au laboratoire 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. La durée moyenne de suivi était de 49 semaines.

Sur 206 patients inclus, 14 ont été exclus du protocole (1 patient dans le groupe surveillance habituelle, 13 patients dans le groupe automesure). 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)).

Les résultats cliniques sont décrits dans le tableau 1. Cette étude est détaillée en Annexe.

Tableau 1 : Résultats cliniques

	Groupe surveillance habituelle (n=102)	Groupe automesure (n=90)	p
Temps passé dans la zone cible (% valeurs)	55,5 ± 19,9	61,5 ± 19,3	p<0,05
Saignements bénins	17% (n=17)	20% (n=18)	NS
Evènements graves :	7 (7%)	0	< 0,02
- Accidents hémorragiques et/ou thromboemboliques	5 (4,9%)	0	< 0,05
- Accidents thromboemboliques	2 (AVC et infarctus méésentérique)	0	NR

Néanmoins, l'étude est monocentrique, non spécifique du dispositif COAGUCHEK XS avec une durée de suivi faible (49 semaines). Les critères évalués étaient multiples sans ajustement du risque alpha.

L'étude Azarnoush et al. 2014¹¹ a inclus les 192 patients analysés dans l'étude Azarnoush et al. 2011. Ces patients ont été recontactés par mail ou par téléphone afin de répondre à un questionnaire élaboré pour cette étude. Parmi ces patients, 178 ont répondu au questionnaire (83 dans le groupe automesure et 95 dans le groupe surveillance habituelle).

Parmi les 83 patients issus du groupe automesure, 20 ont poursuivi l'automesure hebdomadaire en finançant l'achat de bandelettes pour la réalisation du test.

Parmi les 95 patients du groupe surveillance habituelle, 15 ont souhaité utiliser le dispositif après des sessions de formation et 6 le poursuivent à la date de réalisation de l'étude.

Au total, parmi les 178 patients interrogés, 26 continuent à utiliser le dispositif, 80 n'ont jamais utilisé le dispositif et 72 ont utilisé le dispositif mais l'ont par la suite abandonné. La principale raison d'arrêt d'utilisation du dispositif était le prix élevé lié à son utilisation. Les résultats issus du questionnaire sont décrits dans le tableau 2. Les données concernant les

¹⁰ Azarnoush K, Camilleri L, Aublet-Cuvelier 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.

¹¹ Azarnoush K, Dorigo E, Pereira B, Dauphin C, Geoffroy E, Dauphin N, et al. Mid-term results of self-testing of the international normalized ratio in adults with a mechanical heart valve. Thromb Res. 2014 133(2):149-53.

72 patients ayant utilisé le dispositif mais qui l'ont par la suite abandonné ne sont pas fournies.

Tableau 2 : Réponses au questionnaire de suivi des patients

	Groupe surveillance habituelle (n=80)	Groupe automesure (n=26)
Age (année)	63,6 ± 8,8	62,5 ± 10,8
Période post-étude (année)	4,9 ± 1,0	4,2 ± 1,0
Fréquence INR au moins 1 fois par mois, n (%)	70 (92,1)	25 (96,2)
INR en dehors de la zone thérapeutique, n (%)	42 (56)	8 (30,8)
Saignements, n (%)	30 (37,5)	4 (15,4)

Chez les 26 patients utilisant le dispositif, 26 considèrent que l'automesure améliore leur qualité de vie et 16 considèrent que l'automesure permet de diminuer les complications. Environ 2/3 des patients non utilisateurs seraient prêts à l'utiliser s'il était remboursé par l'assurance maladie.

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

La méta-analyse de Xu et al.¹² avait pour objectif de comparer l'autosurveillance (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. La recherche s'est limitée aux essais contrôlés randomisés publiés jusqu'à fin 2010. Les résultats sont issus de 5 essais contrôlés randomisés et ont inclus 2 219 patients. Les pays concernés étaient l'Allemagne, les Pays bas et le Royaume-Uni. 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. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes d'événements hémorragiques majeurs et mineurs. Les résultats issus des études individuelles ont indiqué des améliorations significatives de 6,4% à 20,9% (p<0,01) du temps moyen passé dans l'écart thérapeutique chez les patients en autosurveillance *versus* la surveillance habituelle (données poolées non réalisées en raison de données manquantes). La fréquence des tests variait de 2 à 7,79 par mois dans le groupe autosurveillance (test à l'aide du dispositif d'automesure) *versus* de 0,4 à 1,91 par mois dans le groupe surveillance habituelle (test en laboratoire). Cette étude est détaillée en Annexe.

Cette méta-analyse n'individualise pas les résultats dans le cadre d'une automesure et le dispositif d'automesure de l'INR évalué n'est pas précisé. En outre, l'éducation thérapeutique associée à l'utilisation du dispositif ainsi que la stratégie de surveillance habituelle ne sont pas détaillés. Ces éléments diffèrent selon le système d'organisation des soins des pays et sont susceptibles d'impacter les résultats.

L'étude 4 A¹³, non publiée, financée par le programme au Soutien de Techniques Innovantes et Coûteuses (ex STIC) en 2006, est une étude prospective randomisée multicentrique (24 centres en France). Son objectif était de 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 de biologie médicale une fois par mois) chez des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique. Le suivi était de 12 mois (suivi moyen non renseigné).

Parmi les 871 patients randomisés, 7 ont été inclus à tort. Sur les 864 patients analysés, 754 ont complété l'étude parmi lesquels 43 ont arrêté la stratégie (dont 40 dans le groupe automesure). Les principales raisons d'arrêt de la stratégie dans le groupe automesure sont

¹² 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.

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.

les suivantes : dépression, stress, incapacité à réaliser l'automesure, manque de confiance, démotivation, non utilisation du dispositif.

Les résultats indiquaient une bonne corrélation entre les mesures de l'INR au laboratoire et les mesures effectuées en automesure (coefficient de corrélation de 0,82 (IC95% [0,81 ; 0,83]). Les résultats cliniques sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats cliniques

	Groupe surveillance habituelle (n=289)	Groupe automesure (n=575)	p
Complications			
Décès, n (%)	3 (1)	6 (1)	NS
Evènements thrombo-emboliques majeurs, n (%)	5 (1,7)	9 (1,6)	NS
Evènements hémorragiques majeurs, n (%)	2 (0,7)	4 (0,7)	NS
Total, n (%)	10 (3,4)	17 (3,5)	NS
Temps passé dans la zone thérapeutique et/ou cible			
Temps passé dans la fourchette cible (%)	57,2 ± 23,3	51,1 ± 22,5	NS
Valeurs d'INR dans la fourchette cible (%)	54,7 ± 21,8	54,1 ± 24,5	NR
Qualité de vie (SF-12 à 12 mois)			
Physique moyenne, (écart-type)	46,3 (7,1) – n=145	48 (6,9) – n=298	NR
Mental moyenne, (écart-type)	44,4 (8,8) – n=145	46 (8,6) – n=298	NR

Dans le groupe automesure, 69,6% des patients interrogés étaient satisfaits et 94,3% avaient confiance dans les résultats issus du dispositif d'automesure de l'INR.

Le volet économique se fonde uniquement sur une étude comparative du coût de chaque stratégie de surveillance pour la 1^{ère} année suivant la pose de la valve mécanique, du point de vue du système de soin. L'analyse des données recueillies ne permet pas de conclure en terme de différence de coût de suivi entre les groupes. Elle montre cependant que les principaux facteurs qui impactent sur le coût sont la fréquence des tests, le coût de suivi (coût des évènements indésirables) et la période de réalisation de l'étude.

Cette étude est détaillée en Annexe.

Cette étude est non spécifique du dispositif COAGUCHEK XS avec une durée de suivi faible (1 an). Les critères évalués étaient multiples sans ajustement du risque alpha. Dans le groupe automesure (n=575), 94 patients (16,4%) ont arrêté d'utiliser le dispositif d'automesure (54 patients ont abandonné l'étude (9,4%) et 40 patients ont décidé d'arrêter la stratégie d'automesure tout en continuant le suivi (7,9%)).

Les études non spécifiques réalisées avec le dispositif d'automesure INRatio^{14,15} n'ont pas été retenues.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent les incidents en France concernant les bandelettes et le lecteur pour les 5 dernières années.

Les données relatives aux bandelettes n'indiquent aucun évènement de matériovigilance rapporté sur les 5 dernières années.

Les données concernant le lecteur sont détaillées dans le tableau 4.

¹⁴ Thompson JL, Sundt TM, Sarano ME, Santrach PJ, Schaff HV. In-patient international normalized ratio self-testing instruction after mechanical heart valve implantation. *Ann of Thorac Surg.* 2008;85:2046-50.

¹⁵ Thompson JL, Burkhart HM, Daly RC, Dearani JA, Joyce LD, Suri RM et al. Anticoagulation early after mechanical valve replacement: Improved management with patient self-testing. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:599-604.

Tableau 4 : données de matériovigilance transmises par le demandeur

Zone géographique FRANCE	Période 1 2010	Période 2 2011	Période 3 2012	Période 4 2013	Période 5 2014	TOTAL
Nombre d'unités vendues	673	901	1022	968	788	4352
Cumul des unités vendues	673	1574	2596	3564	4352	-
Résumé des données de réactovigilance						
Nombre total d'événements rapportés	0	0	0	1	0	1
Nombre d'événements rapporté au nombre d'unités vendues (%)	0%	0%	0%	0,1%	0%	-
Cumul des événements	0	0	0	1	1	-
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)	0%	0%	0%	0,028%	0,023%	-
Type d'événements rapportés						
Avis de sécurité envoyé par le fabricant aux utilisateurs du dispositif	0	0	0	1	0	1
Décès	0	0	0	0	0	0

En 2013, une information de sécurité¹⁶ a été émise par le fabricant et enregistrée par l'ANSM sous le n°13DIV0505. Ce rapport portait sur l'interprétation d'un message d'erreur « 6 » dans le contexte d'un traitement antivitamines K combiné à un traitement antibiotique et/ou chimiothérapie. Un courrier avait été adressé aux professionnels de santé. Le manuel d'utilisation du CoaguChek XS a été amendé en conséquence.

Trois agences d'évaluation technologique (NICE, CADTH et KCE) 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.*

La demande repose par ailleurs sur 3 études cliniques et 1 méta-analyse réalisées chez les patients adultes porteurs de prothèses valvulaires mécaniques. Elles concernent l'ensemble des dispositifs d'automesure de l'INR existant et n'évaluent pas individuellement COAGUCHEK XS. Les études cliniques étrangères prises en compte dans la méta-analyse ont mis en évidence l'intérêt de l'utilisation des dispositifs d'automesure par rapport à la surveillance habituelle dans le cadre d'une autosurveillance de l'INR (amélioration significative de la période passée dans la zone thérapeutique et diminution significative du risque d'incident thromboembolique majeur et de décès).

Les deux études françaises disponibles ont montré une bonne corrélation entre la mesure par les dispositifs d'automesure évalués (dont COAGUCHEK – référence non précisée) et les mesures réalisées en laboratoire de biologie médicale. Le temps passé dans la zone thérapeutique a été significativement amélioré dans le groupe en automesure (dans une étude), par rapport à la surveillance en laboratoire de biologie médicale. Concernant les résultats relatifs aux complications, une étude a montré une différence en faveur de l'automesure en terme d'accidents hémorragiques et/ou thromboemboliques sévères, l'autre étude n'a pas mis en évidence de différence en terme d'accidents hémorragiques ou thromboemboliques majeurs et de décès. Le taux de satisfaction des patients interrogés était

¹⁶ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Autres-mesures-de-securite/Lecteurs-CoaguChek-XS-et-CoaguChek-XS-Pro-Roche-Information-de-securite> [consulté le 04/02/2016].

* Automesure ou autocontrôle.

de 69,6% dans le groupe automesure. Les données issues du questionnaire de qualité de vie (SF-12) n'ont pas montré de différence significative entre les groupes.

Compte tenu de ces éléments, la CNEDiMTS a auditionné la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTV). 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.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

En France, la mesure de l'INR est effectuée dans des laboratoires 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.

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 XS chez les adultes porteurs de valve mécanique cardiaque dans les conditions de prescription et d'utilisation définies.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles et compte tenu de l'avis émis par la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire, la Commission souligne l'intérêt du dispositif COAGUCHEK XS pour l'automesure de l'INR dans les indications et conditions d'utilisation retenues.

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 %.¹⁷

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 millions¹⁸.

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 graves rapportés liés au médicament). Les sujets âgés de 65 ans et plus sont majoritairement concernés¹⁹.

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

04.2.3. IMPACT

Aucune mesure d'impact ou modélisation ne permet d'évaluer l'intérêt de COAGUCHEK XS, 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 XS 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.

¹⁷ 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].

¹⁸ 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> [consulté le 04/02/2016].

¹⁹ 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> [consulté le 04/02/2016].

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de COAGUCHEK XS est suffisant pour la modification des conditions d'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 et retient les indications suivantes : Automesure de l'INR chez l'adulte porteur de valve mécanique cardiaque traité par antivitamines K.

COAGUCHEK XS 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.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les modalités d'utilisation et de prescription sont les suivantes :

- **Modalités de dispensation**

COAGUCHEK XS 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 XS 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 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 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 de biologie médicale et un INR par automesure sont réalisés de façon concomitante pour réévaluer la concordance des deux mesures.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire de biologie médicale (stratégie actuelle de référence et comparateur des études cliniques).

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission note que les données cliniques étrangères prises en compte dans la méta-analyse ont mis en évidence une amélioration significative de la période passée dans la zone thérapeutique et une diminution significative du risque d'incident thromboembolique majeur et de décès des dispositifs d'automesure de l'INR, par rapport à la surveillance habituelle dans le cadre d'une autosurveillance de l'INR. Concernant les résultats en terme de complication issues des études cliniques réalisées dans le contexte de soins français, une étude a montré une différence en faveur de l'automesure en terme d'accidents hémorragiques et/ou thromboemboliques sévères, l'autre étude n'a pas mis en évidence de différence en terme d'accidents hémorragiques ou thromboemboliques majeurs et de décès. Par ailleurs, les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison de COAGUCHEK XS avec les autres dispositifs d'automesure de l'INR.

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

La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) de COAGUCHEK XS par rapport aux mesures de l'INR réalisées uniquement en laboratoire de biologie médicale.

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 patients adultes porteurs de valve(s) mécanique(s) cardiaque(s) traités par antivitamines K.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de définir la prévalence des patients adultes porteurs de valve(s) mécanique(s) cardiaque(s), traités par antivitamines K.

En France, une étude observationnelle²⁰ réalisée à partir d'une analyse sur les consommations de soins du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) chaînées aux données du Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI), a estimé à 5 886 (8,9%) le nombre de patients avec une pathologie des valves cardiaques à partir de 65 746 patients débutant un traitement AVK. En 2013, le nombre de patients traités par AVK (fluindione, warfarine, acenocoumarol) est estimé à environ 1,1 million¹⁸.

L'extrapolation de la proportion de patients avec une pathologie des valves cardiaques initiant un traitement par AVK à l'ensemble des patients traités par AVK, permet d'estimer à 98 000 le nombre de patients porteurs de valve(s) mécanique(s) traités par antivitamines K.

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier l'incidence des patients adultes porteurs de valve(s) mécanique(s) cardiaque(s) traités par antivitamines K, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe.

L'analyse des données du PMSI par actes classants pour le remplacement de valve(s) cardiaque(s) mécanique(s) ou biologique(s) pour les années 2011- 2014 (base nationale publique et privée) est précisée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Données du PMSI par actes classants CCAM – remplacement de valves cardiaques pour les années 2011- 2014 (base nationale publique et privée)

Année	2011	2012	2013	2014
DBKA004 Remplacement de la valve atrioventriculaire droite par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	162	158	153	185
DBKA006 Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	9900	9055	8693	8341
DBKA007 Remplacement de la valve pulmonaire par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	76	67	64	81
DBKA009 Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	617	619	746	685
DBKA010 Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	1994	2011	2016	2063
DBKA011 Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	339	1173	1398	1536
DBKA002 Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	101	96	152	205
Total	13189	13179	13222	13093

Le nombre de séjours correspondant aux patients adultes porteurs de valve(s) cardiaque(s) mécanique(s) ou biologique(s), réalisés dans les établissements publics et privés, était de 13 093 en 2014. Ces données ne sont néanmoins pas spécifiques des valves mécaniques.

²⁰Etude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Etude NACORA-BR du projet NACORA. Département des études en santé publique (CNAMTS), en collaboration avec le pôle épidémiologie des produits de santé de l'ANSM. 23 juin 2014. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6372793e0dfaf927308665a647ed0444.pdf [consulté le 04/02/2016].

Les données issues de la base de données de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire « epicard » indiquent en 2012²¹ et 2013²² respectivement 18 856 et 18 550 patients opérés dans le domaine valvulaire dont 3 692 et 3 285 valves mécaniques implantées (1 patient peut avoir deux remplacements valvulaires).

Le nombre de nouveaux patients par an implantés d'une valve cardiaque mécanique et traités par antivitamines K est ainsi estimé au maximum à 3 500. Ces patients seraient susceptibles d'utiliser COAGUCHEK XS.

Néanmoins, d'après les résultats des études cliniques disponibles chez l'ensemble des patients traités par antivitamines K (toutes indications confondues), entre 20% et 60% des patients étaient jugés aptes à utiliser un appareil d'automesure. Les dernières recommandations du NICE de 2014 indiquent que 85% des patients traités par antivitamines K (fibrillation atriale ou pathologie valvulaire cardiaque) étaient aptes à réaliser l'autosurveillance (automesure, autocontrôle) et que 10% des participants ont arrêté l'autosurveillance après 1 an d'utilisation. Les résultats des études cliniques françaises disponibles chez les adultes porteurs de valves cardiaques traités par antivitamines K indiquent que 87% des patients étaient aptes à réaliser l'automesure. Par ailleurs, le taux d'abandon variait entre 10 et 20%. En règle générale, le candidat apte à l'automesure était celui qui désirait apprendre, qui possédait les aptitudes motrices, la capacité cognitive, et dont l'acuité visuelle était appropriée (ou le cas échéant avec l'aide d'un tiers). Les patients devaient également être observants de leur traitement.¹⁷

En extrapolant ces données à l'ensemble de la population française porteuse de valve(s) mécanique(s), le nombre total de patients qui seraient prêts à utiliser le dispositif d'automesure de l'INR COAGUCHEK XS est estimé au maximum entre 68 200 et 76 700.

Au vue 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.

Au total, la population cible des patients 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 XS est estimée au maximum entre 2 400 et 2 700 nouveaux patients par an.

²¹ Les bases de données de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire. Onzième rapport. Juin 2014. Activités des centres de chirurgie cardiaque. Dates d'interventions entre le 01/01/12 et le 31/12/12. Il ne manque que les résultats du CHU de Fort-de-France, du CHU de Tours (adultes) et du CHU de Necker (pédiatrie). http://www.sfctcv.net/ftp/documents/doc_JL_2014_0001.pdf [consulté le 04/02/2016].

²² Les bases de données de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire. Douzième rapport. Juin 2015. Activités des centres de chirurgie cardiaque. Dates d'interventions entre le 01/01/13 et le 31/12/13. Il manque, en 2013, le CH de Mulhouse, le CHU de Tours, le CHU de Lyon Jegaden, le service de chirurgie cardiaque pédiatrique de Necker, le service de chirurgie cardiaque pédiatrique de Marie-Lannelongue. http://www.sfctcv.net/ftp/documents/doc_JL_2015_0001.pdf [consulté le 04/02/2016].

ANNEXE I

RESUME TABULE - ETUDES CONTROLEES RANDOMISEES

Référence	Azarnoush K, Camilleri L, Aublet-Cuvelier 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
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée ouverte monocentrique
Date et durée de l'étude	Mai 2004 – Septembre 2007
Objectif de l'étude	Comparer l'automesure de l'INR (fréquence de tests hebdomadaires) à la surveillance habituelle de l'anticoagulation (test mensuel en laboratoire de biologie médicale) chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mise en place d'une prothèse valvulaire mécanique (avec ou sans revascularisation du myocarde). <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication aux anticoagulants oraux, - Grossesse, - Incapacité à l'automesure (manque d'autonomie).
Cadre et lieu de l'étude	Département de chirurgie cardiaque au CHU de Clermont-Ferrand - France
Produits étudiés	<p>2 dispositifs utilisés dans le groupe automesure :</p> <ul style="list-style-type: none"> • COAGUCHEK (référence non précisé) • INRatio <p>Dans le groupe automesure, les patients réalisent une mesure hebdomadaire avec le dispositif et un test mensuel au laboratoire de biologie médicale. Le test mensuel doit être réalisé le même jour que la mesure avec le dispositif.</p> <p>Dans le groupe surveillance habituelle, seul un test en laboratoire est réalisé.</p> <p>La formation sur les AVK était identique entre les deux groupes, avec 3 à 6 sessions additionnelles sur le dispositif dans le groupe automesure,</p>
Critère de jugement principal	Non défini.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Critères évalués :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concordance des résultats entre les dispositifs d'automesure et la valeur de l'INR au laboratoire. - Temps passé dans la zone thérapeutique et/ou cible (nombre de valeurs d'INR dans l'écart cible par rapport au nombre total d'INR). - Evènements indésirables.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires non renseigné.
Méthode de randomisation	Non renseigné.
Méthode d'analyse des résultats	Test t de Student pour les variables quantitatives, test du Chi ² pour les variables qualitatives, ou test de Fisher lorsque la taille d'échantillon était inférieure à 5. Une valeur de p (test bilatéral) <0,05 a été considérée comme statistiquement significative.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>206 patients inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 103 dans le groupe automesure (55 COAGUCHEK et 48 INRatio), - 103 dans le groupe surveillance habituelle (INR au laboratoire). <p>Après la randomisation, 14 patients exclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 dans le groupe surveillance habituelle (refus de respect du protocole),

	<p>- 13 dans le groupe automesure (1 décès avant l'utilisation du dispositif probablement lié à une arythmie ; 1 refus de respect du protocole ; 1 patient diagnostiqué à un stade précoce de démence ; 3 patients ayant utilisé le dispositif de façon incorrecte (2 en dépression et 1 patient ayant une peau trop épaisse pour la pique au bout du doigt) ; 4 patients ayant manqué de motivation et de confiance en eux au regard de l'utilisation du dispositif d'automesure ; 2 patients pour des raisons biologiques (1 patient avec déficit en facteur XII et 1 patient avec la présence d'anticoagulant circulant) ; 1 patient en raison d'apparition de tremblements).</p> <p>192 patients ont complété l'étude :</p> <p>- 102 dans le groupe surveillance habituelle (INR au laboratoire),</p> <p>- 90 dans le groupe automesure (50 COAGUCHEK et 40 INRatio).</p>																								
Durée du suivi	Durée de suivi moyen : 49,0 ± 10,3 semaines																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe surveillance habituelle</th> <th>Groupe automesure</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de patients</td> <td>102</td> <td>90</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Age (ans)</td> <td>57,5 ± 9,2</td> <td>55,1 ± 9,7</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Hypertension systémique (%)</td> <td>38</td> <td>40</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Diabète (%)</td> <td>14</td> <td>9</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Fibrillation atriale (%)</td> <td>15</td> <td>11</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pas de différence entre les 2 groupes sur les critères évalués.</p>		Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure	p	Nombre de patients	102	90	NS	Age (ans)	57,5 ± 9,2	55,1 ± 9,7	NS	Hypertension systémique (%)	38	40	NS	Diabète (%)	14	9	NS	Fibrillation atriale (%)	15	11	NS
	Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure	p																						
Nombre de patients	102	90	NS																						
Age (ans)	57,5 ± 9,2	55,1 ± 9,7	NS																						
Hypertension systémique (%)	38	40	NS																						
Diabète (%)	14	9	NS																						
Fibrillation atriale (%)	15	11	NS																						
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Non applicable.																								
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Durant l'étude, 1 280 INR ont été effectués au laboratoire dans le groupe autosurveillance habituelle ; 1 301 INR au laboratoire et 4 350 INR en automesure ont été réalisés dans le groupe automesure (ratio = 3,35).</p> <p><u>Concordance :</u></p> <p>- Le coefficient de corrélation entre les mesures de l'INR au laboratoire et les mesures effectuées lors de l'automesure était de 0,80 (IC95% [0,78 ; 0,82] ; p<0,0001).</p> <p><u>Temps passé dans la zone thérapeutique et/ou cible :</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe surveillance habituelle</th> <th>Groupe automesure</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de valeurs d'INR dans l'écart cible par rapport au nombre total d'INR (%)</td> <td>55,5 ± 19,9</td> <td>61,5 ± 19,3</td> <td>p<0,05</td> </tr> </tbody> </table>		Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure	p	Nombre de valeurs d'INR dans l'écart cible par rapport au nombre total d'INR (%)	55,5 ± 19,9	61,5 ± 19,3	p<0,05																
	Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure	p																						
Nombre de valeurs d'INR dans l'écart cible par rapport au nombre total d'INR (%)	55,5 ± 19,9	61,5 ± 19,3	p<0,05																						
Effets indésirables	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe surveillance habituelle</th> <th>Groupe automesure</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Saignements bénins</td> <td>17% (n=17)</td> <td>20% (n=18)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Evènements graves :</td> <td>7 (7%)</td> <td>0</td> <td>< 0,02</td> </tr> <tr> <td>- Accidents hémorragiques et/ou thromboemboliques</td> <td>5 (4,9%)</td> <td>0</td> <td>< 0,05</td> </tr> <tr> <td>- Accidents thromboemboliques</td> <td>2 (AVC et infarctus mésentérique)</td> <td>0</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table>		Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure	p	Saignements bénins	17% (n=17)	20% (n=18)	NS	Evènements graves :	7 (7%)	0	< 0,02	- Accidents hémorragiques et/ou thromboemboliques	5 (4,9%)	0	< 0,05	- Accidents thromboemboliques	2 (AVC et infarctus mésentérique)	0	NR				
	Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure	p																						
Saignements bénins	17% (n=17)	20% (n=18)	NS																						
Evènements graves :	7 (7%)	0	< 0,02																						
- Accidents hémorragiques et/ou thromboemboliques	5 (4,9%)	0	< 0,05																						
- Accidents thromboemboliques	2 (AVC et infarctus mésentérique)	0	NR																						
Remarques	Etude monocentrique, non spécifique du dispositif COAGUCHEK XS, durée de suivi faible (49 semaines), multiplicité des critères évalués sans ajustement du risque alpha.																								

Référence	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.
Type de l'étude	Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés
Date et durée de l'étude	Littérature antérieure à décembre 2010
Objectif de l'étude	Comparer l'autosurveillance de l'INR à l'aide d'un dispositif d'automesure (en automesure ou autocontrôle) versus la surveillance habituelle en laboratoire de biologie médicale, chez les patients porteurs de valve(s) cardiaque(s) mécanique(s) traités par AVK au long cours (> 6 mois)
METHODE	
Critères de sélection	Critères de sélection des ECR : <ul style="list-style-type: none"> - Patients porteurs de valve(s) cardiaque(s) mécanique(s) traités par AVK au long cours (> 6 mois), - Comparaison de l'automesure ou autocontrôle <i>versus</i> la surveillance habituelle
Cadre et lieu de l'étude	Les pays concernés étaient l'Allemagne (3 études), les Pays bas (1 étude) et le Royaume-Uni (1 étude).
Produits étudiés	Dispositifs évalués et modèles : NP
Critère de jugement principal	Multicritères : Temps moyen passé dans l'écart d'INR cible (en pourcentage) Décès toute cause Complications majeures hémorragiques Complications thromboemboliques
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Fréquence des mesures Complications hémorragiques mineures
Méthode	Recherche des essais randomisés contrôlés sur : <ul style="list-style-type: none"> - versions OVID de MEDLINE (janvier 1966 – décembre 2010) - EMBASE (1980 – décembre 2010) - CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Cochrane Database of Systematic Reviews, and Database of Abstracts of Review of Effectiveness (jusqu'à décembre 2010) - Base de données chinoises incluant CNKI (1966 – décembre 2010), Wanfangdata (1998 – décembre 2010) et XQVIP (1989 – décembre 2010) - articles de conférences (ISI Web of Knowledge Platform of ISI Proceedings) - mémoires et thèses non publiés (ProQuest Digital Dissertations) - revue de ClinicalTrials.gov Termes Mesh : anticoagulants, vitamin-K, coumarin, warfarin, coumadin, self-care, self-administration, self-medication, consumer participation, heart valve prosthesis implantation. Deux relecteurs ont évalué les articles de façon indépendante. Les logiciels Review Manager version 4.2 et R version 2.13.0 ont été utilisés pour les analyses statistiques, le calcul des odds ratios et le calcul des IC95%. L'hétérogénéité des études a été étudiée à l'aide des tests du Chi ² et du I ² . Lorsqu'une hétérogénéité significative était détectée, un modèle à effet aléatoire a été utilisé. Dans les autres cas, un modèle à effets fixes selon la méthode de Mantel-Haenszel a été utilisé. Les biais de publication ont été analysés à l'aide d'un funnel plot. Une analyse de sensibilité a été effectuée en excluant les études de plus faible qualité et selon les analyses en sous-groupes spécifiées selon l'autosurveillance du traitement. L'hétérogénéité a été considérée comme significative si p<0,1.

	Pour toutes les autres données statistiques, la significativité a été fixée à $p < 0,05$. Les résultats ont été présentés en moyennes et en écarts.																																			
RESULTATS																																				
Nombre de sujets analysés	Sur 737 références, 36 articles répondaient aux critères d'inclusion et à l'extraction des données et 5 publications répondaient aux critères d'éligibilité concernant 2 219 patients.																																			
Durée du suivi	Durée des études de 12 à 51 mois.																																			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Caractéristiques des patients : uniquement des valves aortiques (1 étude), disposant de valves aortiques, mitrales et tricuspides (4 études).</p> <p>Modalités de surveillance : autocontrôle (3 études), automesure (2 études). La surveillance habituelle était réalisée par le médecin généraliste (4 études) ou en clinique spécialisée d'anticoagulation (1 étude).</p> <p>Absence d'asymétrie mise en évidence selon les funnel plots d'egger pour les hémorragies majeures ($p=0,89$), les événements thromboemboliques ($p=0,94$) et les décès ($p=0,94$).</p>																																			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p><u>Temps moyen passé dans l'écart d'INR cible (en pourcentage) :</u> Le pool des proportions moyennes des tests compris dans l'écart n'a pu être réalisé en raison du manque d'informations (telles que les écarts-types). Les résultats individuels de chaque étude ont mis en évidence des améliorations significatives ($p < 0,01$) dans les bras autosurveillance (autocontrôle ou automesure) <i>versus</i> la surveillance habituelle. Les améliorations variaient de 6,4% à 20,9%.</p> <p><u>Evènements hémorragiques majeurs :</u> Pas de différence significative entre l'autosurveillance (automesure ou autocontrôle) <i>versus</i> surveillance habituelle (OR=1,07, IC95% [0,77 ; 1,50] ; $p=0,68$). Après retrait de l'étude de plus faible qualité, le résultat était comparable (OR=1,06, IC95% [0,75 ; 1,49] ; $p=0,73$).</p> <p><u>Evènements thromboemboliques :</u> Amélioration significative de l'automesure ou l'autocontrôle par rapport à la surveillance habituelle (OR=0,52, IC95% [0,35 ; 0,77] ; $p=0,0012$). Ces résultats n'étaient pas affectés par le retrait de l'étude de plus faible qualité (OR=0,45, IC95% [0,29 ; 0,69] ; $p=0,0003$).</p> <p><u>Décès :</u> Évalué dans 4 études. Diminution significative de l'automesure ou l'autocontrôle par rapport à la surveillance habituelle sur le risque de décès (OR=0,50, IC95% [0,29 ; 0,86] ; $p=0,0115$). Ces résultats étaient similaires en retirant l'étude de faible qualité (OR=0,54, IC95% [0,31 ; 0,95] ; $p=0,0309$).</p>																																			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p><u>Evènements hémorragiques mineurs :</u> Évalué dans 2 études. Pas de différence entre les groupes (résultats individuels à partir des 2 études non décrits).</p> <p><u>Fréquence des tests :</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Etudes</th> <th rowspan="2">Durée (mois)</th> <th colspan="2">Nombre total des tests/per/an</th> <th rowspan="2">Ratio</th> </tr> <tr> <th>Autosurveillance</th> <th>Surv. habituelle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Horstkotte et al.</td> <td>18</td> <td>93,58</td> <td>19,31</td> <td>4,85</td> </tr> <tr> <td>Sidhu et al.</td> <td>24</td> <td>45,45</td> <td>11,04</td> <td>4,12</td> </tr> <tr> <td>Koertke et al.</td> <td>24-51</td> <td>24,35</td> <td>4,88</td> <td>4,99</td> </tr> <tr> <td>Eitz et al.</td> <td>24</td> <td>41,33</td> <td>13,57</td> <td>3,05</td> </tr> <tr> <td>Soliman et al.</td> <td>24</td> <td>52,62</td> <td>22,97</td> <td>2,29</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le rapport du nombre de tests effectués dans les groupes automesure et autocontrôle sur les groupes contrôles variaient de 2,29 à 4,99.</p>				Etudes	Durée (mois)	Nombre total des tests/per/an		Ratio	Autosurveillance	Surv. habituelle	Horstkotte et al.	18	93,58	19,31	4,85	Sidhu et al.	24	45,45	11,04	4,12	Koertke et al.	24-51	24,35	4,88	4,99	Eitz et al.	24	41,33	13,57	3,05	Soliman et al.	24	52,62	22,97	2,29
Etudes	Durée (mois)	Nombre total des tests/per/an		Ratio																																
		Autosurveillance	Surv. habituelle																																	
Horstkotte et al.	18	93,58	19,31	4,85																																
Sidhu et al.	24	45,45	11,04	4,12																																
Koertke et al.	24-51	24,35	4,88	4,99																																
Eitz et al.	24	41,33	13,57	3,05																																
Soliman et al.	24	52,62	22,97	2,29																																
Remarques	Absence de précision du dispositif d'automesure de l'INR utilisé, de l'éducation thérapeutique associée à l'utilisation du dispositif ainsi que la stratégie de surveillance habituelle des pays concernés.																																			

Référence	Etude 4 A, non publiée intitulée « Evaluation médicale et économique de l'auto-mesure de l'anticoagulation, en ambulatoire, chez le porteur de prothèse valvulaire mécanique cardiaque par rapport à un suivi classique de l'anticoagulation ».
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée ouverte multicentrique
Date et durée de l'étude	Mai 2007 – Janvier 2009
Objectif de l'étude	Comparer l'automesure de l'INR (fréquence de tests hebdomadaires) à la surveillance habituelle de l'anticoagulation (test mensuel en laboratoire de biologie médicale) chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age > 18 ans ; - Phase post-opératoire précoce (\leq 4 semaines) après remplacement valvulaire cardiaque unique ou multiple par prothèse mécanique isolée ou associée à une revascularisation myocardique ; - Traitement par AVK. <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement, - Consommation excessive d'alcool (> 40 g/j pour les hommes et > 30g/j pour les femmes ; 1 verre = 10g, - Patients dialysés, malvoyants, - Présence d'anticoagulants circulants, - Incapacité à l'automesure (manque d'autonomie).
Cadre et lieu de l'étude	Départements de chirurgie cardiaque - France (24 centres)
Produits étudiés	<p>2 dispositifs utilisés dans le groupe automesure :</p> <ul style="list-style-type: none"> • COAGUCHEK (référence non précisé) • INRatio <p>Dans le groupe automesure, les patients réalisent une mesure hebdomadaire avec le dispositif et un test mensuel au laboratoire de biologie médicale. Le test mensuel doit être réalisé le même jour que la mesure avec le dispositif.</p> <p>Dans le groupe surveillance habituelle, seul un test en laboratoire est réalisé.</p> <p>La formation sur les AVK était identique entre les deux groupes, avec 3 à 6 sessions additionnelles sur le dispositif dans le groupe automesure,</p>
Critère de jugement principal	<p>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 de biologie médicale une fois par mois) chez des patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique.</p> <p>Le critère clinique retenu est les complications (événements thromboemboliques ou hémorragiques majeurs, décès toutes causes).</p>
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>Critères évalués :</p> <p>Concordance des résultats entre les dispositifs d'automesure et la valeur de l'INR au laboratoire.</p> <p>Temps passé dans la zone thérapeutique et/ou cible.</p> <p>Valeurs d'INR dans l'écart cible par rapport au nombre total d'INR.</p> <p>Qualité de vie (questionnaire SF-12) à l'inclusion, 6 mois et 12 mois.</p> <p>Satisfaction à l'automesure à 12 mois.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires décrit.</p> <p>Il était prévu d'inclure 1050 patients : 350 patients dans la stratégie surveillance habituelle et 700 dans le groupe automesure de l'INR.</p>
Méthode de randomisation	Ratio 2:1. Randomisation stratifiée sur le centre investigateur. La randomisation des patients est effectuée de façon centralisée via un site Internet.

Méthode d'analyse des résultats	Analyse principale en intention de traiter (ITT). Une analyse de sensibilité aux données manquantes est effectuée en utilisant la stratégie du biais maximum pour évaluer la robustesse des résultats de l'analyse principale. Tous les tests sont effectués au risque d'erreur de première espèce $\alpha = 5\%$. L'évaluation économique est basée sur étude comparative du coût de chaque stratégie de surveillance pour la 1ère année suivant la pose de la valve mécanique, du point de vue du système de soin.																				
RESULTATS																					
Nombre de sujets analysés	<p>919 patients pré-inclus, 871 patients randomisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 578 dans le groupe automesure (COAGUCHEK ou INRatio : patients NR), - 293 dans le groupe surveillance habituelle (INR au laboratoire). <p>Après la randomisation, 7 patients exclus (864 analysés) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 dans le groupe surveillance habituelle (3 plasties mitrales, 1 plastie aortique), soit 289 patients analysés - 3 dans le groupe automesure (1 valve biologique, 1 plastie aortiques, 1 présence d'anticoagulants circulants), soit 575 patients analysés. <p>754 patients ont complété l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 250 dans le groupe surveillance habituelle (INR au laboratoire), - 504 dans le groupe automesure (COAGUCHEK ou INRatio : patients NR). <p>Parmi les 871 patients, 7 ont été inclus à tort. Sur les 864 patients analysés, 754 ont complété l'étude à 12 mois. Les raisons des 110 patients n'ayant pas complété l'étude étaient les suivants : 9 décès, 86 abandons (dont 54 dans le groupe automesure) et 15 perdus de vue (dont 11 dans le groupe automesure). Parmi les 754 patients ayant complété l'étude, 43 ont arrêté la stratégie (40 dans le groupe automesure, soit 5,7%). Les principales raisons d'arrêt de la stratégie dans le groupe automesure sont les suivantes : dépression, stress, incapacité à réaliser l'automesure, manque de confiance, démotivation, non utilisation du dispositif.</p>																				
Durée du suivi	Durée de suivi de l'étude : 12 mois. Suivi moyen : NR. 754 patients ont eu une durée de suivi > 11 mois (87,3%).																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Les caractéristiques des 864 patients étaient les suivantes :</p> <table border="1" data-bbox="456 1223 1291 1424"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe surveillance habituelle</th> <th>Groupe automesure</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de patients</td> <td>289</td> <td>575</td> </tr> <tr> <td>Age (ans)</td> <td>54,7 ± 10,9</td> <td>54,5 ± 11,0</td> </tr> <tr> <td>Hypertension systémique (%)</td> <td>46,9</td> <td>41,3</td> </tr> <tr> <td>Diabète (%)</td> <td>13,6</td> <td>12,5</td> </tr> <tr> <td>Fibrillation atriale (%)</td> <td>18,1</td> <td>19,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Comparaison statistique entre les 2 groupes : NR. Parmi les 575 patients en automesure, 293 ont utilisé le COAGUCHEK et 282 INR Ratio. Validation de la formation à l'automesure : 502 / 575 patients (87%).</p>		Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure	Nombre de patients	289	575	Age (ans)	54,7 ± 10,9	54,5 ± 11,0	Hypertension systémique (%)	46,9	41,3	Diabète (%)	13,6	12,5	Fibrillation atriale (%)	18,1	19,1		
	Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure																			
Nombre de patients	289	575																			
Age (ans)	54,7 ± 10,9	54,5 ± 11,0																			
Hypertension systémique (%)	46,9	41,3																			
Diabète (%)	13,6	12,5																			
Fibrillation atriale (%)	18,1	19,1																			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Survenue dans la première année suivant le remplacement valvulaire d'au moins une complication majeure :</p> <table border="1" data-bbox="456 1637 1404 1895"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe surveillance habituelle (n=289)</th> <th>Groupe automesure (n=575)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Décès, n (%)</td> <td>3 (1)</td> <td>6 (1)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Evénements thrombo-emboliques majeurs, n (%)</td> <td>5 (1,7)</td> <td>9 (1,6)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Evénements hémorragiques majeurs, n (%)</td> <td>2 (0,7)</td> <td>4 (0,7)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Total, n (%)</td> <td>10 (3,4)</td> <td>17 (3,5)</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>		Groupe surveillance habituelle (n=289)	Groupe automesure (n=575)	p	Décès, n (%)	3 (1)	6 (1)	NS	Evénements thrombo-emboliques majeurs, n (%)	5 (1,7)	9 (1,6)	NS	Evénements hémorragiques majeurs, n (%)	2 (0,7)	4 (0,7)	NS	Total, n (%)	10 (3,4)	17 (3,5)	NS
	Groupe surveillance habituelle (n=289)	Groupe automesure (n=575)	p																		
Décès, n (%)	3 (1)	6 (1)	NS																		
Evénements thrombo-emboliques majeurs, n (%)	5 (1,7)	9 (1,6)	NS																		
Evénements hémorragiques majeurs, n (%)	2 (0,7)	4 (0,7)	NS																		
Total, n (%)	10 (3,4)	17 (3,5)	NS																		
Résultats inhérents au(x) critère(s) de	<p><u>Concordance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le coefficient de corrélation entre les mesures de l'INR au laboratoire et les 																				

**jugement
secondaire(s)**

mesures effectuées lors de l'automesure était de 0,82 (IC95% [0,81 ; 0,83]).

Temps passé dans la zone thérapeutique et/ou cible :

	Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure	p
Temps passé dans la fourchette cible (%)	57,2 ± 23,3	51,1 ± 22,5	NS
Valeurs d'INR dans la fourchette cible (%)	54,7 ± 21,8	54,1 ± 24,5	NR

Satisfaction :

	Groupe automesure
Satisfaction à l'automesure	69,6% (325/467)
Confiance aux résultats de l'automesure	94,3% (317/336)

Qualité de vie (SF-12) :

A 12 mois, le nombre de questionnaires SF-12 complets et renseignés était de 298 dans le groupe automesure et 145 dans le groupe surveillance habituelle.

Score de santé du SF-12 à 12 mois	Groupe surveillance habituelle	Groupe automesure	p
Physique moyenne, (écart-type)	46,3 (7,1)	48 (6,9)	NR
Mental moyenne, (écart-type)	44,4 (8,8)	46 (8,6)	NR

Données économiques :

Le volet économique se fonde uniquement sur une étude comparative du coût de chaque stratégie de surveillance pour la 1^{ère} année suivant la pose de la valve mécanique, du point de vue du système de soin.

L'analyse des données recueillies ne permet pas de conclure en termes de différence de coût de suivi entre les groupes. Elle montre cependant que les principaux facteurs qui impactent sur le coût sont la fréquence des tests, le coût de suivi, en particulier le coût des événements indésirables et la durée de l'étude.

Remarques

Etude non spécifique du dispositif COAGUCHEK XS, durée de suivi faible (1 an). Nombre de sujets nécessaires pour démontrer une différence statistiquement significative sur le critère principal non atteints (871 au lieu de 1050). Dans le groupe automesure (n=575), nombre de patients ayant abandonné l'étude (n=54, 10%) ou ayant décidé d'arrêter la stratégie d'automesure tout en continuant le suivi (n=40, 5,7%).