

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2019

*Date d'examen par la Commission : 20 février 2019***fluindione****PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable**

B/30 comprimés (CIP : 34009 334 841 3 2)

Laboratoire MERCK SERONO

Code ATC	B01AA12 (Antithrombotiques, antivitamines K)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Modification des conditions d'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« <u>Renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione dans les indications suivantes</u> : <ul style="list-style-type: none">- 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 ...- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences »

SMR	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de PREVISCAN est limitée au seul renouvellement d'un traitement équilibré et bien toléré par fluindione. Conformément à son AMM, les instaurations de traitement ne sont plus autorisées.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure nationale) : 12 octobre 1988</p> <p>Rectificatif du 08 septembre 2017 : modification du relais héparine - AVK ; ajout de l'effet indésirable « embolies de cristaux de cholestérol ».</p> <p>Rectificatif du 11 décembre 2017 : ajout de la mise en garde en cas de calciphylaxie.</p> <p>Rectificatif du 23 novembre 2018 :</p> <ul style="list-style-type: none">- les instaurations de traitement par fluindione ne sont plus autorisées ;- ajout de la contre-indication « grossesse », modifications de la rubrique 4.6 « Grossesse » ;- précisions sur les risques immunoallergiques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	<p>2018</p> <p>B Sang et organes hématopoïétiques</p> <p>B01 Antithrombotiques</p> <p>B01A Antithrombotiques</p> <p>B01AA Antivitamines K</p> <p>B01AA12 fluindione</p>

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité PREVISCAN (fluindione) réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 15/11/2016 .

Lors du dernier renouvellement d'inscription de 2011¹, la Commission avait considéré que le SMR de PREVISCAN était important dans l'ensemble de ses indications.

Depuis, en janvier 2018, la Commission a conduit une réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux, incluant PREVISCAN. Celle-ci a concerné les AVK uniquement dans leurs deux indications communes aux anticoagulants oraux directs, à savoir la prévention des complications thromboemboliques dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et le traitement des thromboses veineuse profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences.

A l'issue de cette réévaluation², la Commission a considéré que le SMR de PREVISCAN était modéré dans ces deux indications et qu'il représentait un traitement de dernière intention lorsqu'un AVK était envisagé, compte tenu du risque de réactions immuno-allergiques pouvant être sévères auxquelles la fluindione expose plus fréquemment que les AVK coumariniques, principalement au cours des 6 premiers mois de traitement.

Le 23 novembre 2018, l'ANSM a modifié l'AMM de PREVISCAN au regard de ce risque immuno-allergique : **les instaurations de traitement par fluindione ne sont plus autorisées depuis**

¹ Avis de la Commission de renouvellement d'inscription de PREVISCAN du 20/07/2011.

² Avis de la Commission PREVISCAN et rapport de réévaluation des anticoagulants oraux du 24/01/2018.

cette date. Son utilisation est désormais restreinte au seul renouvellement du traitement des patients déjà bien équilibrés par fluindione.

A noter que le SMR de PREVISCAN est à ce jour important dans les indications n'ayant pas fait l'objet de la réévaluation de janvier 2018, à savoir :

- la prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec d'autres cardiopathies emboligènes que la FANV ;
- la prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **Renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione dans les indications suivantes :**

- 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...
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences. »

Note : depuis le dernier examen par la Commission en date du 24 janvier 2018², les indications de PREVISCAN ont été modifiées, avec une restriction de son utilisation aux renouvellements d'un traitement équilibré. Les instaurations de traitement par PREVISCAN ne sont désormais plus autorisées.

03.2 Posologie

Cf. RCP

Cf. ANNEXE pour les modifications apportées à cette rubrique depuis le dernier avis de la Commission.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de PREVISCAN sont les autres anticoagulants oraux pouvant être prescrits dans les différentes indications concernées. Pour rappel, PREVISCAN est désormais uniquement indiqué en renouvellement de traitement et ne peut plus être instauré chez des nouveaux patients.

4.1.1 Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques

► Fibrillation atriale non valvulaire

NOM (DCI)	CPT	Indication	Date avis	SMR	ASMR (Libellé)
AOD					
ELIQUIS 2,5 et 5 mg (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	anti-Xa	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge >= 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA >= II).	Réévaluation (24/01/2018)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) <i>Bayer Healthcare</i>				Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
LIXIANA 15, 30 et 60 mg (edoxaban) <i>Daiichi-Sankyo</i>				Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
PRADAXA 110 et 150 mg (dabigatran) <i>Boehringer Ingelheim</i>	anti-IIa			Modéré	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

AVK					
COUMADINE (warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	AVK	Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec une fibrillation atriale non valvulaire	Réévaluation (24/01/2018)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
SINTROM MINISINTROM (acénocoumarol) <i>Serb</i>					

▮ Autres cardiopathies emboligènes

NOM (DCI)	CPT	Indication	Date avis	SMR	ASMR (Libellé)
AVK					
COUMADINE (warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	AVK	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.	Renouvellement d'inscription (01/02/2012)	Important	-
SINTROM MINISINTROM (acénocoumarol) <i>Serb</i>			Renouvellement d'inscription (03/11/2010)		

4.1.2 Traitement des TVP/EP et prévention des récides

NOM (DCI)	CPT	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
AOD					
ELIQUIS 2,5 mg (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	anti-Xa	Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récidence de TVP et d'EP chez l'adulte.	Réévaluation (24/01/2018)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) <i>Bayer Healthcare</i>				Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
LIXIANA 15, 30 et 60 mg (edoxaban) <i>Daiichi-Sankyo</i>				Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

AVK					
COUMADINE (warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	AVK	Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.	Réévaluation (24/01/2018)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
SINTROM MINISINTROM (acénocoumarol) <i>Serb</i>					

4.1.3 Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués

NOM (DCI)	CPT	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
AVK					
COUMADINE (warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	AVK	Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.	Renouvellement d'inscription (01/02/2012)	Important	-
SINTROM MINISINTROM (acénocoumarol) <i>Serb</i>			Renouvellement d'inscription (03/11/2010)		

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont mentionnés dans le tableau.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20 juillet 2011 (Renouvellement d'inscription)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - 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 récives, en relais de l'héparine.
SMR (libellé)	Dans l'ensemble des indications : important
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans l'ensemble des indications : traitement de 1^{ère} intention

Date de l'avis (motif de la demande)	24 janvier 2018 (Réévaluation du SMR, de l'ASMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible à la demande de la Commission)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des complications thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), - Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récives.
SMR (libellé)	Dans les deux indications : modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans les deux indications : PREVISCAN est un médicament de dernière intention lorsque l'instauration d'un traitement anticoagulant par AVK est envisagée

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté les données suivantes qui n'ont pas été retenues par la Commission :

- Trois études françaises qui n'ont pas évalué spécifiquement la fluindione mais l'ensemble des AVK sans les distinguer (études NACORA-BR, NACORA-switch et ENGEL 1 AVK) ;
- une étude rétrospective (Cambus et al. 2013³) ayant évalué les performances de 6 cliniques d'anticoagulants françaises en termes de temps passé dans la zone thérapeutique pour les différents AVK.

Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission relatives à l'efficacité de PREVISCAN dans ses différentes indications.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

Les nouvelles données de pharmacovigilance disponibles depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de PREVISCAN reposent en particulier sur une enquête de pharmacovigilance nationale réalisée en 2014⁴. Ces données ont été présentées et prises en compte par la Commission dans son avis de réévaluation de PREVISCAN du 24/01/2018.

Pour rappel, cette enquête a confirmé que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques que celles des autres AVK. Il s'agit d'atteintes immuno-allergiques rares mais souvent sévères, en particulier rénales à type de néphropathie tubulo-interstitielle, hépatiques, hématologiques ou cutanées à type de DRESS. Ces réactions surviennent habituellement au cours des 6 premiers mois de traitement. L'enquête montre qu'une altération de la fonction rénale persiste chez certains patients (43% dans l'enquête) notamment avec l'apparition d'une insuffisance rénale chronique ou l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique préexistante. Ces séquelles sont généralement observées en cas de retard au diagnostic et d'arrêt tardif du traitement par la fluindione.

Afin de limiter ce risque d'atteinte immuno-allergique, l'ANSM avait adressé une lettre aux professionnels de santé et publié un point d'information en juin 2017⁵, mettant en garde sur ce risque rare mais grave d'effets indésirables immuno-allergiques avec les AVK, plus fréquemment rapportés avec la fluindione. Les professionnels de santé ont été invités à privilégier la prescription de coumariniques (warfarine et acénocoumarol) lors d'une instauration de traitement par AVK et à être particulièrement attentifs au risque immuno-allergique au cours des 6 premiers mois d'un traitement par fluindione.

Depuis le dernier avis de la Commission de janvier 2018² ayant conclu que PREVISCAN représentait un traitement de dernière intention lorsque l'instauration d'un traitement par AVK est envisagée, l'ANSM a décidé de mettre en place une mesure de réduction du risque supplémentaire : l'AMM a été modifiée afin de restreindre sa prescription aux seuls renouvellements d'un traitement déjà bien équilibré par fluindione^{6,7,8}. **Les instaurations de**

³ Cambus JP, Magnin D, Ambid-Lacombe C et al. Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France ? Evaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. Rev Med Interne. 2013 Sep;34(9):515-21.

⁴ ANSM. Compte rendu - Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 20 mai 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0ac9c7fee10bcd8e1c8f3ad8f595ccb.pdf

⁵ ANSM. Préviscan (fluindione) et risque immuno-allergique - Point d'Information. 19 juin 2017. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>

⁶ ANSM. Préviscan (fluindione) et risque immuno-allergique : arrêt des initiations de traitement. Information pour les patients. Novembre 2018. Disponible sur :

traitement par fluindione ne sont désormais plus autorisées, depuis le 1^{er} décembre 2018 (cf. 04.4 stratégie thérapeutique). L'ANSM a considéré que les effets thérapeutiques de la fluindione ne permettent plus de contrebalancer les risques résultant de l'emploi de ce médicament chez les patients lors de l'instauration du traitement. Le RCP de PREVISCAN a été modifié en conséquence et des précisions ont été apportées concernant les risques immuno-allergiques (cf. ANNEXE).

► Par ailleurs, **l'utilisation des antivitamines K est désormais contre-indiquée pendant toute la grossesse** en raison du risque tératogène, fœtotoxique et néonatal, excepté chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique qui présentent un risque élevé de thromboembolie et pour lesquelles les bénéfices potentiels de PREVISCAN peuvent l'emporter sur les risques (cf. rubriques 4.3, 4.4 et 4.6 du RCP en ANNEXE du présent avis). Les informations relatives au risque d'une exposition à PREVISCAN pendant la grossesse ont par ailleurs été précisées dans le RCP.

06.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité PREVISCAN est estimé à 2 554 152. PREVISCAN est majoritairement prescrit chez des patients de plus de 65 ans (entre 65 et 74 ans : 23% ; 75 ans et plus : 64%).

Selon les données de vente GERS en ville sur les années 2017/2108, on observe une diminution constante du nombre de boîtes de PREVISCAN achetées par les officines :

- 1^{er} semestre 2107 : 3 376 126 boîtes,
- 2nd semestre 2107 : 3 191 100 boîtes,
- 1^{er} semestre 2108 : 2 968 569 boîtes,
- 2nd semestre 2108 : 2 722 555 boîtes.

06.4 Stratégie thérapeutique

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 20/07/2011 et du 24/01/2018, le libellé d'AMM de PREVISCAN a été modifié le 23 novembre 2018 :

- son utilisation est désormais restreinte au seul renouvellement d'un traitement équilibré, au regard de ce risque rare mais souvent sévère et compte tenu de l'existence d'alternatives médicamenteuses ;
- son utilisation et celle des autres antivitamines K est désormais contre-indiquée pendant toute la grossesse en raison du risque tératogène, fœtotoxique et néonatal, à l'exception de situations extrêmement limitées.

Dans ses différentes communications suite aux modifications d'AMM^{6,7,8}, l'ANSM précise :

- **la conduite à tenir par les prescripteurs chez les patients déjà sous fluindione** :
 - o Si le patient prend PREVISCAN depuis moins de 6 mois et est bien équilibré : tenant compte des risques liés à un changement de traitement anticoagulant (événements hémorragiques et/ou thromboemboliques), le patient peut poursuivre

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Quoi-de-neuf-concernant-les-Antivitamines-K-Point-d-information>

⁷ Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations. Lettre aux professionnels de santé. 1^{er} décembre 2018. Information transmise sous l'autorité de l'ANSM Disponible sur :

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Quoi-de-neuf-concernant-les-Antivitamines-K-Point-d-information>

⁸ Questions / Réponses pour les professionnels de santé. Quoi de neuf concernant les antivitamines K ? 30 novembre 2018. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Quoi-de-neuf-concernant-les-Antivitamines-K-Point-d-information>

- son traitement, mais il faut être particulièrement attentif au risque immuno-allergique au cours des 6 premiers mois. Il est précisé aux patients de contacter leur médecin en cas d'apparition d'un symptôme pouvant évoquer une réaction immuno-allergique⁹ ou en cas de symptômes inhabituels,
- Pour les patients traités par fluindione au long cours (depuis plus de 6 mois) et bien équilibrés : la poursuite de la fluindione est à privilégier, les données de sécurité ne justifient pas de modifier le traitement. En effet, toute période de changement de traitement anticoagulant constitue une situation à risque d'événements hémorragiques et/ou thromboemboliques potentiellement graves,
 - **la conduite à tenir par les prescripteurs pour l'instauration d'un traitement anticoagulant** : les patients se verront prescrire un autre antivitamine K (la warfarine ou l'acénocoumarol) ou un médicament appartenant à une autre classe d'anticoagulants,
 - **les nouvelles recommandations concernant les AVK et la grossesse** :
 - Les AVK sont contre-indiqués pendant toute la grossesse, à l'exception de situations exceptionnelles pour lesquelles l'héparine ne peut être utilisée, notamment si le risque thromboembolique reste majoré par rapport aux AVK (il s'agit des patientes porteuses d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique),
 - En cas de poursuite d'un traitement par AVK pendant la grossesse, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus et orientée vers un Centre pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal. La surveillance prénatale sera adaptée à la période d'exposition intra-utérine aux AVK,
 - En raison du risque hémorragique du per-partum, la substitution par l'héparine s'impose à partir de la 36^{ième} semaine d'aménorrhée,
 - Pour les femmes en âge de procréer traitées par un AVK, une information doit être délivrée sur les risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, sur la mise en place d'une contraception efficace pendant le traitement et sur l'anticipation du projet de grossesse pour adapter le traitement avec la substitution par une alternative thérapeutique plus sûre.

Place de PREVISCAN

Conformément à son AMM, les instaurations de traitement ne sont plus autorisées.

La Commission considère que la place de PREVISCAN est limitée au seul renouvellement d'un traitement bien équilibré et bien toléré par fluindione, dans l'ensemble de ses indications.

La Commission rappelle qu'il n'y a pas d'argument pour remplacer un traitement par AVK efficace, bien équilibré et bien toléré par un AOD et inversement. Tout changement de traitement anticoagulant expose à des risques hémorragiques ou thromboemboliques potentiellement graves¹⁰.

⁹ des anomalies de la peau (oedème local, brusque gonflement du visage et du cou, démangeaisons, urticaire, eczéma, taches rouges sur la peau, rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules souvent accompagnée de fièvre), une insuffisance rénale ou une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante, une anomalie de la formule sanguine et de certains paramètres biologiques hépatiques, une gêne respiratoire, une fièvre.

¹⁰ HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Bon usage du médicament. Mise à jour mai 2018.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

07.1 Service Médical Rendu

L'AMM de PREVISCAN est désormais restreinte au seul renouvellement d'un traitement équilibré. Les instaurations de traitement par fluindione ne sont plus autorisées.

7.1.1 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

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

▮ Les cardiopathies emboligènes peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications. La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Sa prévalence augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FA non valvulaire (FANV) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, telles que l'AVC qui se caractérise par sa sévérité et altère fortement la qualité de vie.

▮ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la fluindione est moyen dans cette indication au regard du risque de réactions immuno-allergiques pouvant être sévères auquel elle expose particulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▮ La place de PREVISCAN est limitée au seul renouvellement d'un traitement équilibré et bien toléré par fluindione. Conformément à son AMM, les instaurations de traitement par PREVISCAN ne sont plus autorisées.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, PREVISCAN n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants oraux.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PREVISCAN est modéré dans cette indication.

7.1.2 Traitement des TVP/EP et prévention des récurrences

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

▮ La maladie thromboembolique veineuse est une des principales causes de décès d'origine cardiovasculaire (avec l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux). Il s'agit d'une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

▮ PREVISCAN est un traitement à visée curative de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire et à visée préventive de leurs récurrences.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la fluindione est moyen dans cette indication au regard du risque de réactions immuno-allergiques pouvant être sévères auquel elle expose particulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement.

▮ Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses, y compris en cas de traitement prolongé.

▮ La place de PREVISCAN est limitée au seul renouvellement d'un traitement équilibré et bien toléré par fluindione. Conformément à son AMM, les instaurations de traitement par PREVISCAN ne sont plus autorisées.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, PREVISCAN n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants oraux.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PREVISCAN est modéré dans le traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences.

7.1.3 Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

► Les complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

► PREVISCAN est un traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la fluindione est moyen dans cette indication au regard du risque de réactions immuno-allergiques pouvant être sévères auquel elle expose particulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement.

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses.

► La place de PREVISCAN est limitée au seul renouvellement d'un traitement équilibré et bien toléré par fluindione. Conformément à son AMM, les instaurations de traitement par PREVISCAN ne sont plus autorisées.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, PREVISCAN n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants oraux.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PREVISCAN est modéré en prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués.

07.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de PREVISCAN sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM désormais restreintes aux seuls renouvellements d'un traitement équilibré par fluindione.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Rubriques du RCP	RCP antérieur	RCP en vigueur depuis le 23 Novembre 2018
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 récives, en relais de l'héparine. 	<p>Renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 récives..., en relais de l'héparine.
<p>4.2 Posologie et Mode d'administration</p>	<p>[...] Chez l'enfant de moins de 3 ans, il faudra de plus tenir compte d'une plus grande variabilité des INR et des difficultés liées à l'utilisation de ce produit (régurgitations, contrôle des prises, fréquence des prélèvements sanguins...).</p> <p>[...]</p> <p><u>Relais de l'héparinothérapie</u> Quand il y a eu arrêt des AVK, suite à une hémorragie grave, lorsque le saignement est contrôlé, et si l'indication des AVK est maintenue, un traitement par héparine non fractionnée ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK. Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation orale se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.</p>	<p>[...] Chez l'enfant de moins de 3 ans, il faudra de plus tenir compte d'une plus grande variabilité des INR et des difficultés liées à l'utilisation de ce produit (régurgitations, contrôle des prises, fréquence des prélèvements sanguins...).</p> <p><u>Suivi du traitement</u> Pour les patients traités par fluindione au long cours (plus de 6 mois) et bien équilibrés, les données de sécurité ne justifient pas de modifier le traitement. En effet, toute période de changement de traitement anticoagulant constitue une situation à risque d'événements hémorragiques et/ou thrombotiques potentiellement grave.</p> <p>[...]</p> <p><u>Relais de l'héparinothérapie</u> Quand il y a eu arrêt des AVK, suite à une hémorragie grave, lorsque le saignement est contrôlé, et si l'indication des AVK est maintenue, un traitement par héparine non fractionnée ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK. Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation orale se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.</p>

	<p>En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.</p> <p>En cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH de type II), il est déconseillé d'introduire précocement les AVK dès l'arrêt de l'héparine, en raison du risque d'hypercoagulabilité par baisse précoce de la protéine S (anticoagulante). Les AVK ne seront administrés qu'après la mise en route d'un anticoagulant d'action rapide non héparinique (danaparoïde ou hirudine) et lorsque le taux de plaquettes sera à nouveau supérieur à 100 Giga/L.</p>	<p>En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine doit être maintenue à dose inchangée pendant toute la durée nécessaire, au moins 5 jours et jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.</p> <p>En cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH de type II), il est déconseillé d'introduire précocement les AVK dès l'arrêt de l'héparine, en raison du risque d'hypercoagulabilité par baisse précoce de la protéine S (anticoagulante). Les AVK ne seront administrés qu'après la mise en route d'un anticoagulant d'action rapide non héparinique (danaparoïde ou hirudine) et lorsque le taux de plaquettes sera à nouveau supérieur à 100 Giga/L.</p> <p>Cas de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire : Chez les patients pris en charge pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire, lors de l'initiation du traitement, l'utilisation d'un relais héparine-AVK n'est pas indiquée (voir rubrique 4.4 Mise en garde et précautions d'emploi).</p>
<p>4.3 Contre-indications</p>	<p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • en cas d'association avec le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie), • En cas d'allaitement, • Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). 	<p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'association avec le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie), • En cas de grossesse, excepté chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique, qui présentent un risque élevé de thromboembolie (voir rubriques 4.4 et 4.6), • En cas d'allaitement, • Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p><u>Mises en garde spéciales</u> [...]</p>	<p><u>Mises en garde spéciales</u> [...]</p> <p>En raison du risque de manifestations immuno-allergiques, survenant principalement dans les 6 premiers mois de traitement, PREVISCAN ne doit pas être prescrit lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant (voir rubrique 4.8)</p> <p>[...]</p> <p>La calciphylaxie est un syndrome rare de calcification vasculaire avec nécrose cutanée, associée à une forte mortalité. Cette pathologie est principalement observée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale traitées par dialyse ou chez des patients présentant des</p>

facteurs de risque connus tels qu'un déficit en protéine C ou S, une hyperphosphatémie, une hypercalcémie ou une hypoalbuminémie. De rares cas de calciphylaxie ont été rapportés chez des patients prenant des anti-vitamines K, également en l'absence de maladie rénale. Lorsqu'une calciphylaxie est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré et l'arrêt du traitement par Préviscan doit être envisagé. Des manifestations immuno-allergiques peuvent survenir, principalement dans les 6 premiers mois de traitement, imposant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8). Par conséquent, chez les patients ayant récemment débuté un traitement par fluindione (moins de 6 mois) :

- La fonction rénale doit être surveillée régulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable immuno-allergique de type cutané, hépatique ou hématologique.
- Considérer le rôle potentiel de la fluindione en cas d'altération de la fonction rénale et/ou du bilan hépatique, d'apparition d'une neutropénie brutale ou de manifestations cutanées, surtout dans les mois qui suivent l'initiation du traitement ;
- En cas de confirmation de diagnostic d'atteinte immuno-allergique, arrêter rapidement et définitivement le traitement par fluindione, envisager le remplacement par un autre anticoagulant et envisager **la mise en place d'une corticothérapie à débiter dans les meilleurs délais.**

[...]

Des embolies de cristaux de cholestérol peuvent survenir lors d'un traitement par anticoagulant, notamment par fluindione. Cet effet est rare mais potentiellement sévère, avec un taux de mortalité élevé.

Il se manifeste par un syndrome cutané (syndrome des orteils bleus) pouvant être accompagné d'une défaillance rénale et/ou d'un syndrome viscéral. Des signes neurologiques peuvent apparaître dans les formes graves.

Les embolies des cristaux de cholestérol peuvent survenir quelques semaines à quelques mois après le début du traitement, essentiellement en présence de co-morbidités cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose et/ou en cas d'intervention chirurgicale au niveau vasculaire.

En cas de confirmation du diagnostic d'embolie des cristaux de cholestérol, le traitement par fluindione doit être interrompu. Si un traitement anticoagulant est jugé nécessaire, il convient d'envisager un relai vers un autre anticoagulant non anti-vitamine K.

	<p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Situations qui imposent un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé</i></p> <p><u>Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, lorsque le risque thrombo-embolique fonction de l'indication du traitement par AVK est élevé, un relais pré et post-opératoire par une</u></p>	<p>Une exposition à PREVISCAN pendant la grossesse entraîne une augmentation du risque de malformations congénitales majeures (embryopathie et fœtotoxicité), des hémorragies fœtales et/ou néonatales et un risque accru d'avortement spontané et de mortalité fœtale.</p> <p>Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées des risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et d'anticiper un projet de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre (voir rubrique 4.6).</p> <p>Chez la femme enceinte, la prescription de PREVISCAN est contre-indiquée, sauf situation exceptionnelle (voir rubriques 4.3, 4.4 « Précautions d'emploi » et 4.6).</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p><i>Utilisation chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique</i></p> <p>En raison des effets tératogènes, fœtotoxiques et néonataux avérés de la fluindione en cas d'administration chez une femme enceinte, PREVISCAN est contre-indiqué pendant la grossesse. Néanmoins, chez la femme enceinte portant une valve cardiaque mécanique et présentant un risque élevé de thromboembolie, les bénéfices potentiels de PREVISCAN peuvent l'emporter sur les risques. Dans cette situation, la décision de poursuivre le traitement par PREVISCAN doit être discutée avec la patiente en prenant en compte, pour chaque patiente, les risques et les avantages spécifiques liés à sa situation médicale ainsi que les recommandations médicales les plus à jour.</p> <p>Si PREVISCAN est utilisé pendant la grossesse ou en cas de découverte de grossesse pendant le traitement, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus (voir rubriques 4.3 et 4.6).</p> <p>[...]</p> <p><i>Situations qui imposent un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé</i></p> <p><u>Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, lorsque le risque thrombo-embolique fonction de l'indication du traitement par AVK est élevé, un relais pré et post-opératoire par une</u></p>
--	---	---

	<p>héparine à doses curatives (héparine non fractionnée ou HBPM si elles ne sont pas contre-indiquées) est recommandé.</p> <p>L'interruption se fera 4 à 5 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR, intervention lorsque l'INR est inférieur à 1,5 puis reprise du traitement AVK en post-opératoire sous couvert, éventuellement, d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.</p> <p>Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, le relais pré et post-opératoire est recommandé quel que soit le type de prothèse valvulaire mécanique.</p> <p>Chez les patients en ACFA, le risque thromboembolique élevé est défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.</p> <p>Chez les patients ayant un antécédent de MTEV, le risque thromboembolique élevé est défini par un accident (TVP et/ou EP) datant de moins de 3 mois, ou maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant).</p> <p><u>Dans les autres cas</u>, le relais post-opératoire par une héparine à doses curatives est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures post-opératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.</p> <p>[...]</p>	<p>héparine à doses curatives (héparine non fractionnée ou HBPM si elles ne sont pas contre-indiquées) est recommandé.</p> <p>L'interruption se fera 4 à 5 jours avant l'intervention sous surveillance de l'INR, intervention lorsque l'INR est inférieur à 1,5 puis reprise du traitement AVK en post-opératoire sous couvert, éventuellement, d'une héparinothérapie tant que l'INR est inférieur à 2.</p> <p>Chez les patients porteurs de valves mécaniques cardiaques, le relais pré et post-opératoire est recommandé quel que soit le type de prothèse valvulaire mécanique.</p> <p>Chez les patients en ACFA, le risque thromboembolique élevé est défini par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique.</p> <p>Chez les patients ayant un antécédent de MTEV, le risque thromboembolique élevé est défini par un accident (TVP et/ou EP) datant de moins de 3 mois, ou maladie thromboembolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant).</p> <p><u>Dans les autres cas</u>, le relais post-opératoire par une héparine à doses curatives est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures post-opératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.</p> <p>Cas de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire :</p> <p>Chez les patients pris en charge pour une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) stable en ambulatoire, lors de l'initiation du traitement, l'utilisation d'un relais héparine-AVK doit être évitée dans la mesure où dans ce contexte, ce relais n'est pas indiqué et qu'il augmente le risque hémorragique sans diminuer le risque thromboembolique artériel.</p> <p>[...]</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>[...]</p> <p>+ Ritonavir</p> <p>Variation de l'effet de l'anticoagulant oral, le plus souvent dans le sens d'une diminution.</p> <p>Contrôle plus fréquent de l'INR.</p> <p>Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le ritonavir.</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>+ Ritonavir et autres antiviraux à action directe</p> <p>Variation de l'effet de l'anticoagulant oral, le plus souvent dans le sens d'une diminution.</p> <p>Contrôle plus fréquent de l'INR.</p> <p>Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le ritonavir ou par un autre antiviral à action directe comme boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, simeprevir, sofosbuvir, velpatasvir.</p>
<p>4.6 Fertilité, grossesse et</p>		<p>Femmes en âge de procréer</p> <p>En raison des effets tératogènes, foetotoxiques et néonataux de la</p>

<p>allaitement</p>	<p><u>Grossesse</u> Avec tous les antivitamines K, un syndrome malformatif a été décrit dans l'espèce humaine dans environ 4 % à 7 % des grossesses entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires) ; une fœtopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas au-delà de cette période.</p> <p>Une possibilité de perte embryonnaire ou fœtale est rapportée pendant toute la durée de la grossesse.</p> <p>En conséquence, chez les femmes en âge de procréer, une contraception est souhaitable lors de l'utilisation d'antivitamines K.</p> <p>Chez la femme enceinte, la prescription des antivitamines K doit être exclusivement réservée au cas où l'héparine ne peut être utilisée.</p> <p>En cas de poursuite d'antivitamines K pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée. Le diagnostic prénatal sera adapté à la période d'exposition intra-utérine aux antivitamines K.</p> <p>[...]</p>	<p>fluidione, les femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées des risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et d'anticiper un projet de grossesse afin de permettre le relais par une alternative thérapeutique plus sûre.</p> <p>Grossesse Chez l'humain, la fluidione passe le placenta et les concentrations plasmatiques observées chez le fœtus sont proches de celles de la mère.</p> <p>Chez l'humain, l'exposition aux antivitamines K (dont PREVISCAN) pendant la grossesse entraîne une augmentation du risque des malformations congénitales majeures (embryopathie et fœtotoxicité), des hémorragies fœtales et/ou néonatales et un risque accru d'avortement spontané et de mortalité fœtale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un syndrome malformatif a été décrit dans environ 4 % à 7 % des grossesses exposées entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. L'embryopathie à la fluidione se caractérise par une hypoplasie nasale, des ponctuations épiphysaires (chondrodysplasie ponctuée) et un retard de croissance (incluant un faible poids à la naissance). • une fœtopathie cérébrale survient dans 1 à 2 % des cas d'exposition au-delà de 9 semaines d'aménorrhée. Il s'agit principalement d'anomalies du système nerveux central et des yeux avec notamment des microcéphalies, des hydrocéphalies, des agénésies du corps calleux, des syndromes de Dandy-Walker, des atrophies corticales, cérébelleuses optiques. D'autres troubles neurologiques (retard mental, cécité, schizencéphalie) ont également été rapportés. <p>Par conséquent, PREVISCAN est contre-indiqué chez les femmes enceintes, excepté chez les femmes enceintes portant une valve cardiaque mécanique, qui présentent un risque élevé de thromboembolie et pour lesquelles les bénéfices potentiels de PREVISCAN peuvent l'emporter sur les risques (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>Si PREVISCAN est utilisé pendant la grossesse ou en cas de découverte de grossesse pendant le traitement, la patiente doit être pleinement informée des risques pour le fœtus et un diagnostic prénatal spécialisé (échographique voire IRM) adapté en fonction de la période d'exposition doit être instauré. En cas de poursuite d'antivitamines K pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.</p> <p>[...]</p>
<p>4.8 Effets</p>	<p>[...]</p>	<p>[...]</p>

indésirables	<p><u>Affections vasculaires</u> [...]</p>	<p><u>Affections vasculaires</u> [...]</p> <p>Fréquence indéterminée : Embolies de cristaux de cholestérol (voir rubrique 4.4) [...]</p> <p><u>Effets indésirables supplémentaires issus de notifications spontanées (fréquence indéterminée) :</u> Affections congénitales, familiales et génétiques : Malformations congénitales, autres anomalies du développement (voir rubriques 4.4 et 4.6). [...]</p>
--------------	---	--