



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 2 JUIN 2021

rivaroxaban

XARELTO 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé
Extension d'indication

XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable
Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et la prévention de leurs récurrences dans la population pédiatrique, après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale (pour plus de précisions cf. AMM).

► Quel progrès ?

Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge de la MTEV pédiatrique est de :

- traiter l'événement thromboembolique veineux et prévenir les récurrences précoces et tardives,
- prévenir la progression de l'événement thrombotique (telle que l'embolie pulmonaire), les complications (telles que le syndrome post-thrombotique) et la mortalité,
- et de préserver le capital veineux central chez les enfants atteints d'une maladie chronique.

Chez les enfants hémodynamiquement stables, un traitement initial par un anticoagulant parentéral est recommandé avec une mise en place rapide. Il repose sur une héparine de bas poids moléculaire (HBPM par voie SC) et/ou une héparine non fractionnée (HNF par voie SC ou IV). Le fondaparinux (par voie SC) est utilisé dans certains pays, mais son utilisation n'est pas répandue au niveau international.

Le traitement anticoagulant peut être ensuite poursuivi par une HBPM ou un antivitamine K (AVK par voie orale), avec une durée de traitement définie au cas par cas en fonction de la situation clinique, de l'âge du patient, et après évaluation du bénéfice par rapport au risque de saignement.

Les durées de traitement recommandées sont de 3 mois en cas de thrombose provoquée si le facteur de risque transitoire est résolu ; dans le cas contraire le traitement anticoagulant sera poursuivi tant que le facteur de risque persiste. En cas de thrombose non provoquée, la durée de traitement est de 6 à 12 mois. La période est indéfinie en cas de thrombose non provoquée récidivante.

Chez les enfants atteints d'une MTEV confirmée associée à un cathéter, les recommandations suggèrent de laisser en place les dispositifs d'accès veineux centraux ou les cathéters veineux ombilicaux s'ils sont cliniquement nécessaires ou fonctionnels, et de débiter un traitement anticoagulant. S'ils ne sont plus fonctionnels ou cliniquement nécessaires, il est recommandé de les retirer après 3 à 5 jours de traitement anticoagulant. L'anticoagulation initiale repose sur une HBPM ou une HNF, poursuivie par une HBPM avec une durée totale de traitement comprise entre 6 semaines et 3 mois.

Les traitements anticoagulants parentéraux disponibles à ce jour ne sont pas autorisés en France pour un usage pédiatrique. De plus, l'utilisation des traitements recommandés n'est pas totalement adaptée à la population pédiatrique, puisqu'ils nécessitent des injections répétées et/ou un suivi biologique régulier, en particulier avec les AVK (nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires, infections intercurrentes, qui entraînent des variations de l'INR). Seule la spécialité WARFARINE 1 mg/mL, suspension buvable est disponible en présentation adaptée aux jeunes enfants par le biais d'une ATU nominative. Les héparines et les AVK disposent à ce jour d'un agent de réversion.

Parmi les AOD, deux ont une AMM dans la MTEV en pédiatrie, XARELTO (rivaroxaban), depuis janvier 2021, présentement évalué, et PRADAXA (dabigatran) depuis janvier 2021. A noter que le laboratoire commercialisant PRADAXA (dabigatran) n'a pas sollicité le remboursement dans cette indication, que ce soit pour la forme comprimé ou pour la forme solution buvable.

Les AOD ne nécessitent pas de surveillance de l'anticoagulation en routine ni de contrôle biologique. Bien que moins nombreuses qu'avec les AVK, des interactions médicamenteuses sont possibles et susceptibles d'augmenter ou de diminuer les concentrations plasmatiques (cf. RCP de XARELTO (rivaroxaban)). On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.

Place du médicament :

Dans la prise en charge des événements thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique, les spécialités XARELTO (rivaroxaban) peuvent être utilisées en relai d'une héparinothérapie d'au moins 5 jours.

La Commission souligne l'utilité de la mise à disposition de ce premier AOD en solution buvable ainsi que l'intérêt pratique de cette formulation pour une utilisation pédiatrique.

Elle rappelle que l'absence de nécessité en pratique courante de mesurer le degré d'anticoagulation sous AOD ne doit pas entraîner un moindre suivi clinique de ces patients.

Un agent de réversion pour le rivaroxaban, l'andexanet alfa, est autorisé depuis avril 2019 pour les patients présentant des saignements potentiellement mortels ou incontrôlés. A la date du présent avis, ce médicament n'est pas disponible en France et aucune évaluation n'a été réalisée par la Commission.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque hémorragique et de la nécessité d'un suivi clinique rapproché des enfants atteints de maladie thromboembolique veineuse (adaptation des doses et de la fréquence d'administration selon le poids, adhésion thérapeutique, antagonisation en cas de saignement grave), la Commission recommande une prescription initiale hospitalière de XARELTO (rivaroxaban) pour la population pédiatrique, avec une éducation thérapeutique spécifique réalisée par une équipe pluridisciplinaire. Par ailleurs, au vu de la complexité d'administration avec la formulation buvable, la Commission recommande la mise en place d'un plan de communication vers les professionnels de santé susceptibles de prendre en charge ces patients, à travers par exemple la formalisation d'un guide de prescription et de délivrance.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr