



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 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.

Motifs de l'examen	Inscription de la forme suspension buvable Extension d'indication pour la forme comprimé pelliculé dosé à 15 mg et 20 mg
Indications concernées	<p><u>XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable</u> Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences sous forme d'ETE, chez les <b>nouveau-nés nés à terme, les nourrissons et les jeunes enfants</b>, les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, après au moins 5 jours d'une anticoagulation parentérale initiale.</p> <p><u>XARELTO 15 mg, comprimé</u> Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences sous forme d'ETE, chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et <b>pesant entre 30 et 50 kg</b>, après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale.</p> <p><u>XARELTO 20 mg, comprimé</u> Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences sous forme d'ETE, chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et <b>pesant plus de 50 kg</b>, après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale.</p>
SMR	<b>IMPORTANT</b>
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données d'efficacité du rivaroxaban issues d'une étude versus les traitements standards (laissés au choix de l'investigateur), sur la réduction des événements thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique prétraitée par une anticoagulation parentérale pendant au moins 5 jours, dont l'interprétation ne peut être que descriptive (EINSTEIN-Junior), dans la mesure où l'étude ne comprenait aucune hypothèse statistique formulée ni aucun calcul d'effectif,</li> <li>- l'absence de données robustes sur la morbidité,</li> <li>- l'absence de données sur la mortalité,</li> <li>- le profil de tolérance dans la population pédiatrique globalement similaire à celui de la population adulte,</li> <li>- des incertitudes sur son efficacité, sa tolérance et son utilisation à plus long terme en pratique courante, et chez des enfants âgés de moins de 6 ans,</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'intérêt potentiel de disposer de médicament avec une formulation adaptée à la pédiatrie et ne nécessitant pas de contrôle biologique pour le suivi du traitement, sur la qualité de vie des patients et le parcours de soins, bien que non démontré,</li> </ul> <p>la Commission considère que <b>XARELTO (rivaroxaban) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des événements thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique après au moins 5 jours d'une anticoagulation parentérale initiale.</b></p> <p><b>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.</b></p>
ISP	<b>XARELTO (rivaroxaban) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

<b>Population cible</b>	La population cible des enfants atteints d'EDEV peut être estimée entre 200 et 700 patients par an.
<b>Recommandations</b>	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge :</b> 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.</p> <p>► <b>Demande de données :</b> Compte tenu du risque de mésusage et d'hémorragie, la Commission souhaite la mise en place d'une cohorte descriptive d'utilisation des patients pédiatriques traités par XARELTO (rivaroxaban) en France, dont l'objectif sera de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients traités (notamment l'âge, le poids) et de la maladie thromboembolique veineuse (notamment le type de thrombose, les traitements antérieurs),</li> <li>- l'évolution clinique des patients et les conditions d'utilisations du rivaroxaban en pratique courante de soins (posologie, adhérence au traitement, durée de traitement),</li> <li>- la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt ou de poursuite de traitement),</li> <li>- la tolérance (notamment le risque hémorragique).</li> </ul> <p>La Commission souhaite que l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance soit réalisée au regard du diagnostic initial de maladie thromboembolique veineuse. <b>La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.</b></p>

Il s'agit d'une demande conjointe :

- d'inscription de la spécialité XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable (rivaroxaban),
- et d'extension d'indication des spécialités XARELTO 15 mg et 20 mg, comprimés pelliculés (rivaroxaban),

sur les liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, 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.

Les spécialités XARELTO 15 mg et 20 mg (rivaroxaban) sont des anticoagulants oraux à action directe (AOD) jusqu'à présent autorisés :

- dans le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte,
- dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire.

Il a obtenu le 21/01/2021 l'autorisation d'étendre son AMM dans la population pédiatrique pour le traitement et la prévention des récurrences des ETEVE.

Des différences sont à souligner quant à la population pédiatrique concernée pour chacune des spécialités :

- XARELTO 1 mg/mL suspension buvable (rivaroxaban) : **nouveau-nés nés à terme, nourrissons et jeunes enfants**, enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans ;
- XARELTO 15 mg comprimés (rivaroxaban) : enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans et **pesant entre 30 et 50 kg** ;
- XARELTO 20 mg comprimés (rivaroxaban) : enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans et **pesant plus de 50 kg**.

La spécialité XARELTO 1 mg/mL en suspension buvable (rivaroxaban) a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte octroyée par l'ANSM le 22 décembre 2020 dans la même indication que l'AMM.

A noter que PRADAXA (dabigatran), autre AOD, dispose d'une AMM pour le traitement des ETEVE et la prévention de leurs récurrences dans la population pédiatrique, mais également d'une formulation en solution buvable depuis janvier 2021. Cependant, 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.

Pour rappel, dans ses avis d'inscription de mars 2012<sup>1</sup> et d'extension d'indication de juin 2013<sup>2</sup>, la Commission avait attribué à XARELTO (rivaroxaban) un service médical rendu important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez l'adulte. Ces conclusions ont été maintenues lors de la dernière réévaluation des anticoagulants oraux de janvier 2019<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 14/03/2012 pour XARELTO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto\\_tvp\\_14032012\\_avis\\_ct11891.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_tvp_14032012_avis_ct11891.pdf)

<sup>2</sup> HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2013 pour XARELTO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12699\\_XARELTO\\_15\\_20mg\\_EI\\_CT12699\\_Avis%20POST%20OBS.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12699_XARELTO_15_20mg_EI_CT12699_Avis%20POST%20OBS.pdf)

<sup>3</sup> HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 08/07/2020 pour XARELTO. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17626\\_XARELTO\\_PIC\\_RI\\_AvisDef\\_CT17626.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17626_XARELTO_PIC_RI_AvisDef_CT17626.pdf)

## 02 INDICATIONS

---

### ► XARELTO 1 mg/mL granulés pour suspension buvable

« Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE, chez les nouveau-nés nés à terme\*, les nourrissons et les jeunes enfants, les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale. »

*\* Pour les moins de 6 mois : uniquement les nouveau-nés nés à terme après au moins 37 semaines de gestation, pesant au moins 2,6 kg et ayant reçu au moins 10 jours d'alimentation orale (cf. rubrique Posologie du RCP).*

### ► XARELTO 15 mg comprimé pelliculé

#### Adultes

« Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq$  75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

#### Population pédiatrique

**Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE, chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant entre 30 et 50 kg, après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale. »**

### ► XARELTO 20 mg comprimé pelliculé

#### Adultes

« Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq$  75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

#### Population pédiatrique

**Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et prévention des récurrences sous forme d'ETEVE, chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant plus de 50 kg, après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale. »**

## 03 POSOLOGIE

---

### ► Posologies

#### XARELTO 1 mg/mL granulés pour suspension buvable

« La dose et la fréquence d'administration sont déterminées en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Dose recommandée pour l'utilisation de XARELTO chez les patients pédiatriques, depuis les nouveau-nés nés à terme (après au moins 10 jours d'alimentation orale et pesant au moins 2,6 kg) jusqu'aux enfants âgés de moins de 18 ans

Poids corporel [kg]		Schéma Dose de rivaroxaban			Dose quotidienne totale	Seringue bleue adaptée
		(1 mg de rivaroxaban correspond à 1 mL de suspension)				
Min	Max	1 fois par jour	2 fois par jour	3 fois par jour		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 mL
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 mL
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 mL
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 mL
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 mL
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 mL
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 mL
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 mL
12	< 30	5 mg			10 mg	5 mL ou 10 mL
30	< 50	15 mg			15 mg	10 mL
≥ 50		20 mg			20 mg	10 mL

**Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée, en particulier chez les enfants pesant moins de 12 kg, afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique. Les ajustements de dose doivent être faits uniquement sur la base de changements du poids corporel.**

Fréquence d'administration :

- Pour un schéma à une prise par jour : les doses doivent être prises en respectant un intervalle de 24 heures environ.
- Pour un schéma à deux prises par jour : les doses doivent être prises en respectant un intervalle de 12 heures environ.
- Pour un schéma à trois prises par jour : les doses doivent être prises en respectant un intervalle de 8 heures environ.

**Pour les patients dont le poids corporel est compris entre au moins 2,6 kg et moins de 30 kg, seule la suspension buvable doit être utilisée.** Il ne faut pas diviser les comprimés de XARELTO ou utiliser les comprimés XARELTO de plus faible dose dans le but de les administrer à des enfants pesant moins de 30 kg.

**Pour les patients pesants au moins 30 kg, la suspension buvable ou les comprimés de 15 mg ou 20 mg de XARELTO peuvent être administrés une fois par jour.**

La suspension buvable de XARELTO est fournie avec des seringues bleues (seringue pour administration orale) de 1 mL, 5 mL ou 10 mL munies d'un adaptateur. Pour s'assurer de délivrer la dose exacte, il est recommandé d'utiliser les seringues bleues comme suit (voir tableau 1) :

- La seringue bleue de 1 mL (avec graduations de 0,1 mL) doit être utilisée chez les patients pesant moins de 4 kg ;
- La seringue bleue de 5 mL (avec graduations de 0,2 mL) peut être utilisée chez les patients pesant de 4 kg à moins de 30 kg ;
- La seringue bleue de 10 mL (avec graduations de 0,5 mL) est uniquement recommandée pour une utilisation chez les patients pesant 12 kg ou plus.

Pour les patients pesant de 12 kg à moins de 30 kg, les seringues bleues de 5 mL ou 10 mL peuvent être utilisées. Il est recommandé aux professionnels de santé de conseiller son patient ou aidant sur le choix de la seringue bleue à utiliser pour s'assurer de l'administration du bon volume.

Un livret d'instructions d'utilisation est fourni avec le médicament.

Instauration du traitement

- *Patients pédiatriques, nouveau-nés nés à terme jusqu'à moins de 6 mois*

Le traitement des patients pédiatriques, nouveau-nés nés à terme jusqu'à moins de 6 mois, nés après au moins 37 semaines de gestation, pesant au moins 2,6 kg et ayant reçu au moins 10 jours d'alimentation orale, doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubriques 4.4 et 5.1). La suspension buvable de XARELTO est dosée en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).



- *Patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 18 ans*

Le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubrique 5.1). XARELTO est dosé en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).

#### Durée du traitement

- *Tous les enfants, à l'exception de ceux âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter*

**Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire.** Aucune donnée n'est disponible concernant les enfants pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement. Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 3 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.

- *Enfants âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter*

**Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 1 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 3 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire.** Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 1 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel. »

#### XARELTO 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé

« Le traitement par XARELTO chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans doit être instauré après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale (voir rubrique 5.1).

Pour les enfants et les adolescents, la dose est calculée en fonction du poids corporel :

- *Poids corporel de 30 à 50 kg* : une dose de 15 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.
- *Poids corporel de 50 kg ou plus* : une dose de 20 mg de rivaroxaban une fois par jour est recommandée. Il s'agit de la dose quotidienne maximale.

Pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 30 kg, il faut se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du XARELTO sous forme de granulés pour suspension buvable.

Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique. Les ajustements de dose doivent être faits uniquement sur la base de changements du poids corporel.

Chez les enfants et les adolescents, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois. Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois si cela s'avère cliniquement nécessaire. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants pour étayer une réduction de la dose après six mois de traitement. Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 3 mois doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel. »

Pour les recommandations en cas d'oubli d'une dose, les relais rivaroxaban avec anticoagulants parentéraux ou AVK, le mode d'administration se reporter au RCP.

### ► **Populations particulières**

#### « Insuffisance rénale

- Enfants âgés de 1 an ou plus et adolescents atteints d'insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire de 50 à 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) : **aucun ajustement posologique n'est nécessaire**, selon les données disponibles chez les adultes et les données limitées disponibles dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.2).
- Enfants âgés de 1 an ou plus et adolescents atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (taux de filtration glomérulaire < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) : **XARELTO n'est pas recommandé** car aucune donnée clinique n'est disponible (voir rubrique 4.4).
- Enfants âgés de moins de 1 an : la fonction rénale doit être déterminée uniquement au moyen de la créatinine sérique. **XARELTO n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins**

**de 1 an dont le taux de créatinine sérique se situe au-dessus du 97,5e percentile** (voir Tableau 2), car aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

### Insuffisance hépatique

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants atteints d'insuffisance hépatique. L'utilisation de XARELTO est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques 4.3 et 5.2). »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie grave avec un risque élevé de morbidité (embolie pulmonaire, événements cérébrovasculaires et syndrome post-thrombotique) et de mortalité associée.

Il existe des différences entre la population pédiatrique et adulte sur l'épidémiologie, la physiopathologie de la thrombose et la physiologie du système de coagulation<sup>4</sup> (en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 6 mois).

La MTEV pédiatrique est rare, avec une incidence très inférieure à celle des adultes. Elle est estimée entre 0,14 à 0,49 pour 10 000 enfants<sup>5</sup>, et est plus importante chez les enfants hospitalisés pour des maladies chroniques, chez les nouveau-nés/nourrissons et chez les adolescents.

Les causes des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) dans la population pédiatrique diffèrent de celles de la population adulte. La MTEV pédiatrique est rarement idiopathique ; pour plus de 90% des enfants, la MTEV est provoquée par des facteurs de risque permanents (cancers, maladies chroniques sévères, thrombophilies, cardiopathie congénitale) et/ou transitoires (infections aiguës, chirurgies ou traumatismes majeurs, cathéters à demeure, traitements médicamenteux tels que la contraception hormonale).

La localisation des ETEVE diffère selon l'âge des enfants. Le facteur de risque le plus fréquent dans la population pédiatrique est la présence d'un cathéter veineux central (pour près de 90% des cas chez le nouveau-né et le nourrisson et 50% des cas chez l'enfant et l'adolescent). La thrombose veineuse profonde spontanée se présente généralement dans les membres inférieurs comme chez l'adulte ; l'embolie pulmonaire est relativement rare chez les enfants par rapport aux adultes.

### ► **Prise en charge**<sup>6,7</sup>

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.

---

<sup>4</sup> Chez le nouveau-né à terme, les facteurs vitamine K-dépendants et les facteurs de la phase de contact sont à 50% des taux de l'adulte, et restent à 80% des valeurs adultes normales durant toute l'enfance.

<sup>5</sup> Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020 ;41(4):543-603

<sup>6</sup> Monagle P, Cuello CA, Augustine C et col. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv 2018;2(22):3292-3316.

<sup>7</sup> Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:737-801.

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.

#### ► Conclusion sur la couverture du besoin médical

**Le besoin médical pour le traitement de la MTEV et la prévention des récurrences dans la population pédiatrique est partiellement couvert par les thérapeutiques actuellement disponibles (HBPM, AVK).**

**Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés sur le plan hémorragique, et mieux adaptés à l'usage pédiatrique.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO (rivaroxaban) sont les médicaments utilisés chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans pour le traitement des événements thromboemboliques veineux et la prévention de leurs récurrences **après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale.**

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>COUMADINE</b> (warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non (AVK)	Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.	24 janvier 2018 Réévaluation	Important	ASMR V dans la stratégie	Oui
<b>SINTROM MINI SINTROM</b> (acénocoumarol) <i>Merus Labs Luxco</i>		Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.		Important	ASMR V dans la stratégie	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Les HBPM sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO (rivaroxaban) dans la mesure où elles sont utilisées hors AMM et recommandées dans cette indication pédiatrique :

- énoxaparine : LOVENOX (SANOFI) ;
- daltéparine : FRAGMINE (PFIZER) ;
- nadroparine : FRAXIPARINE (ASPEN) ;
- tinzaparine : INNOHEP (LEO PHARMA).

D'après la rubrique 4.2 posologies des différents RCP, la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. L'ensemble des HBPM ont un SMR important dans les indications de l'AMM.

Les médicaments ci-après ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO (rivaroxaban) :

- Les HNF et le fondaparinux (ARIXTRA), du fait qu'ils ne sont ni autorisés dans la population ni recommandés pour une utilisation au-delà du traitement initial et que XARELTO (rivaroxaban) n'est indiqué qu'après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale.
- La fluindione (PREVISCAN) car elle est désormais réservée au renouvellement chez les patients équilibrés ; elle n'est plus autorisée en instauration de traitement (avis de renouvellement d'inscription de PREVISCAN du 20 février 2019).

A noter que PRADAXA (dabigatran) dispose d'une AMM depuis janvier 2021 dans la même situation clinique que XARELTO (rivaroxaban) mais n'a pas été évalué par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

## ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO (rivaroxaban) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que les traitements recommandés hors-AMM à base d'HBPM.

# 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

## ► AMM

Les spécialités XARELTO (rivaroxaban) ne disposent pas d'une AMM pédiatrique aux Etats-Unis.

## ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	En cours	Population de l'AMM
Belgique	Non sollicitée	-
Espagne	Non sollicitée	-
Italie	En cours	Population de l'AMM

# 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seules les évaluations relatives au traitement et à la prévention des récurrences des événements thrombo-emboliques veineux chez l'adulte seront rappelées ci-après.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>14 mars 2012 (Inscription)</b>
<b>Indication</b>	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë <b>chez l'adulte</b> .
<b>SMR</b>	<b>Important.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Première intention.</b>
<b>ASMR</b> (libellé)	<b>ASMR V</b> dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et la prévention de leurs récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP).

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>12 juin 2013 (Extension d'indication)</b>
<b>Indication</b>	Traitement des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP <b>chez l'adulte</b>
<b>SMR</b> (libellé)	<b>Important.</b> La Commission souligne que les données disponibles (étude EINSTEIN-EP) portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë (24-36 <sup>ème</sup> heures) de l'embolie pulmonaire.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Première intention.</b>
<b>ASMR</b> (libellé)	<b>ASMR V</b> dans le traitement des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>17/12/2014 (Renouvellement d'inscription)</b>
<b>Indication</b>	[...] Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP <b>chez l'adulte.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	<b>Important.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Première intention.</b>

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>11/05/2016 (Réévaluation et examen des données d'efficacité au long cours)</b>
<b>Indication</b>	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP <b>chez l'adulte</b>
<b>SMR</b> (libellé)	<b>Reste important</b> dans le traitement initial des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences jusqu'à 12 mois  <b>Est important</b> dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, <b>la prescription de XARELTO dans le traitement des ETEV et la prévention de leurs récurrences, n'est préconisée qu'en 2<sup>ème</sup> intention</b> , à savoir dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;</li> <li>- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.</li> </ul>
<b>ASMR</b> (libellé)	<b>ASMR V</b> dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP chez l'adulte.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>24/01/2018 (Réévaluation)</b>
<b>Indication</b>	[...] Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez <b>l'adulte.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	<b>Important</b> dans le traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences, y compris en cas de traitement prolongé. La Commission souligne que les données disponibles (études EINSTEIN-PE et EINSTEIN-DVT) portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë de l'événement thromboembolique veineux.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Première intention.</b>
<b>ASMR</b> (libellé)	<b>ASMR V</b> dans la stratégie thérapeutique de traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte, qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>08/07/2020 (Renouvellement d'inscription et réévaluation dans la population des patients atteints de cancer actif)</b>
<b>Indication</b>	[...] Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP <b>chez l'adulte.</b>

<b>SMR</b> (libellé)	<b>Important</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Première intention.</b>

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de XARELTO (rivaroxaban) pour le traitement des ETEV et la prévention de leurs récides dans la population pédiatrique repose sur :

- Une étude de phase III (EINSTEIN Junior)<sup>8,9</sup>, descriptive, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban (sous forme de comprimés ou de solution buvable) par rapport à une anticoagulation standard (laissée au choix de l'investigateur), après au moins 5 jours de traitement anticoagulant parentéral initial, chez 500 patients pédiatriques atteints d'une MTEV aiguë confirmée.
- Une comparaison indirecte, descriptive, réalisée par le laboratoire pour comparer les résultats observés chez l'enfant après 3 mois de traitement dans l'étude EINSTEIN-Junior à ceux observés chez l'adulte dans les EINSTEIN-TVP et EINSTEIN-PE.

Les spécialités XARELTO (rivaroxaban) ont fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique complet, comprenant également des études de phase I et II, qui ne seront pas détaillées dans l'avis car il s'agit d'études de détermination de dose équivalente et d'études de pharmacocinétiques.

Les données évaluées chez l'adulte sont rappelées succinctement.

### 08.1 Rappel des données disponibles chez l'adulte dans le traitement et la prévention des récides de TVP/EP

L'évaluation de XARELTO (rivaroxaban) chez l'adulte dans le traitement de la TVP/EP et la prévention de leurs récides reposait sur :

- Deux études cliniques de phase III, de non-infériorité, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine suivi d'un relais par AVK, l'une chez des patients atteints de TVP proximale symptomatique aiguë (étude EINSTEIN-DVT) et l'autre chez des patients atteints d'EP symptomatique aiguë confirmée (étude EINSTEIN-PE).
- Une étude d'extension de phase III (EINSTEIN-EXTENSION) a comparé, en double-aveugle, l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'une durée de 6 à 12 mois par rivaroxaban à un placebo chez des patients ayant déjà été traités par un anticoagulant pour une TVP ou une EP pendant 6 à 14 mois.

#### ► Étude EINSTEIN-DVT (avis d'inscription du 14/03/2012)

« L'évaluation du rivaroxaban (XARELTO) à la phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde (TVP) et en prévention des récides de TVP ou d'embolie pulmonaire (EP) chez l'adulte repose sur une étude randomisée, ouverte ayant comparé rivaroxaban à énoxaparine/AVK (Einstein-DVT) chez 3 349 patients adultes ayant une TVP proximale symptomatique aiguë sans EP. La non-infériorité devait d'abord être établie puis en cas de non-infériorité du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/AVK la supériorité était testée. Le protocole autorisait, avant la randomisation, l'administration d'un traitement par HBPM, HNF ou fondaparinux (d'une durée maximale de 48 heures).

<sup>8</sup> Lensing AWA, Male C, Young G et col. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for acute venous thromboembolism in childhood. Design of the EINSTEIN-Jr phase III study. *Thromb J*; 2018:16-34

<sup>9</sup> Male C, Lensing AWA, Palumbo JS et col. ; EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* ; 2020:18-27.

Les patients d'âge moyen 56 ans, avaient une fonction rénale normale dans 69% des cas, (insuffisance rénale sévère (Cl Cr < 30 mL/min) < 1% des cas). La durée de traitement a été le plus souvent de 6 mois.

La non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement par énoxaparine/AVK a été établie en termes d'incidence des récurrences sous forme de TVP symptomatiques et d'EP : 2,1% avec rivaroxaban versus 3,0% avec énoxaparine/AVK (HR = 0,68 [0,44-1,04] ; p<0,0001) dans la population ITT (résultats similaires dans la population per protocole). Cette non-infériorité a été démontrée avec préservation d'au moins 96,8% de l'efficacité du traitement de référence.

Les résultats ont été homogènes et cohérents dans tous les sous-groupes prévus a priori mesurant l'influence de diverses co-variables : durée de traitement (3, 6 ou 12 mois), antécédents de TVP ou EP, âge, poids, clairance de la créatinine, caractère spontané de la TVP, présence d'un cancer actif et appartenance ou non au sous-groupe des patients fragiles (définis par un âge > 75 ans, poids < 50 kg ou une clairance de la créatinine < 50 mL/mn).

La supériorité du rivaroxaban sur énoxaparine/AVK n'a pas été établie ni dans la population en ITT ni en per protocole.

Une surestimation de la taille d'effet est probable du fait de la réalisation de l'étude en ouvert.

Les résultats des critères secondaires (mortalité globale, récurrences de TVP, EP fatales ou non) ne sont pas en défaveur du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/warfarine.

Dans cette étude, il n'y a pas eu de différence entre rivaroxaban et énoxaparine/warfarine sur le risque hémorragique :

- hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement significatives (8,1% dans les 2 groupes, HR = 0,97) ;
- hémorragies majeures (0,8% avec rivaroxaban versus 1,2% avec énoxaparine/AVK)
- hémorragies non majeures mais cliniquement significatives (7,5% versus 7,1%) ;

Ces résultats sont homogènes et cohérents dans tous les sous-groupes étudiés.

Sur le risque d'événements cardiovasculaires (0,7% avec rivaroxaban et 0,8% avec énoxaparine/AVK).

Sur le profil de tolérance hépatique et l'incidence globale des effets indésirables.

La transposabilité des résultats de l'étude EINSTEIN-DVT à une population plus âgée (âge moyen de l'étude 56 ans) et/ou à fonction rénale altérée (< 1% avaient une Cl Cr < 30 mL/min) n'est pas assurée. »

#### ► **Etude EINSTEIN-EP (avis d'extension d'indication du 12/06/2013)**

« Une étude (EINSTEIN-PE), randomisée de non-infériorité a comparé « en ouvert » rivaroxaban 30 mg/j pendant 3 semaines puis 20 mg/j) à énoxaparine suivi d'un antivitamine K (warfarine ou acénocoumarol) chez 4 832 patients ayant une EP [symptomatique aiguë confirmée avec ou sans TVP]. Avant la randomisation, le protocole autorisait l'administration d'un traitement par héparine ou fondaparinux [d'une durée maximale de 48 heures].

La durée de traitement était (3, 6, 12 mois) décidée par l'investigateur selon les facteurs de risque des patients et les recommandations locales.

La non-infériorité du rivaroxaban a été démontrée versus énoxaparine/AVK sur le critère principal d'efficacité (survenue de récurrence sous forme de TVP et d'EP fatale ou non).

- Dans la population PP, l'incidence du critère principal a été de 1,7% dans le groupe rivaroxaban et de 1,6% dans le groupe énoxaparine/AVK (HR 1,045 [0,662-1,648]). La limite supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure à la marge prédéfinie de non-infériorité fixée à 2,0 (p non-infériorité (test unilatéral) = 0,0026). Les résultats obtenus garantissent la préservation d'au moins 78,4% de l'efficacité du traitement énoxaparine/AVK.
- Dans la population ITT.

En revanche, la supériorité du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/AVK n'a pas été établie, p = 0,5737.



Les résultats ont été concordants et homogènes quelle que soit la durée de traitement prédéfinie (3, 6 ou 12 mois) et dans tous les sous-groupes analysés prenant en compte les facteurs âge, poids corporel, clairance de la créatinine, antécédents de TVP ou d'EP, cancer, ainsi que dans le sous-groupe patients fragiles (âge > 75 ans, poids < 50 kg ou clairance de la créatinine < 50 mL/mn).

L'incidence dans la population ITT du critère associant les événements du critère principal d'efficacité et la mortalité globale a été de 4,0% (97/2 419) dans le groupe rivaroxaban et de 3,4% (82/2 413) dans le groupe énoxaparine/AVK (HR = 1,156 ; [0,862-1,552]). »

Dans le groupe rivaroxaban par rapport au groupe énoxaparine/AVK l'incidence :

- des hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives n'a pas été différente : 10,3% vs 11,4% (HR = 0,900, p de supériorité = 0,2305).
- des hémorragies majeures a été plus faible : 1,1% vs 2,2%. Cette différence est à considérer avec prudence du fait de l'interruption de l'analyse hiérarchique.
- des hémorragies non majeures cliniquement significatives n'a pas été différente : 9,5% vs 9,8%.

Les résultats ont été homogènes dans les sous-groupes prédéfinis selon les caractéristiques démographiques et la présence de facteurs de risque hémorragiques. Aucun signal de toxicité cardiovasculaire ou hépatique ne ressort dans cette étude.

Le bénéfice clinique net, évalué par un critère combinant récurrences de TVP ou d'EP et hémorragies majeures selon le modèle à risque proportionnels de Cox (HR = 0,849, IC 95% [0,633-1,139]) ne montre pas de supériorité du rivaroxaban par rapport énoxaparine/AVK. »

#### ► **Etude EINSTEIN-Extension (avis d'extension d'indication du 11 mai 2016)**

« Dans l'étude EINSTEIN-EXTENSION (n=1 197), le rivaroxaban a été plus efficace que le placebo dans la prévention des ETEV (critère de jugement principal combinant récurrences sous formes de TVP et d'EP fatales ou non), après 6 à 12 mois de traitements supplémentaires. L'incidence de ces événements a été de 1,3 % dans le groupe rivaroxaban et de 7,1% dans le groupe placebo, soit une réduction du risque absolu de 5,8% (HR = 0,185 ; IC 95% [0,087 - 0,393]).

Les résultats sur les critères individuels du critère de jugement principal sont en faveur d'une supériorité du rivaroxaban par rapport au placebo sur la récurrence d'une TVP ou d'une EP symptomatique, mais pas sur la mortalité (1 décès dans chaque groupe). Il n'a pas été mis en évidence d'interaction dans les sous-groupes évalués prenant en compte notamment la durée de traitement, l'âge, le poids corporel, la clairance de la créatinine ou l'événement qualifiant. Toutefois ces analyses peuvent manquer de puissance et doivent être interprétées avec prudence.

L'incidence du critère de jugement secondaire associant les événements du critère de jugement principal et la mortalité globale a également été inférieure dans le groupe rivaroxaban par rapport au placebo : 1,3% versus 7,2% ; HR = 0,180 ; IC 95% [0,085 - 0,383].

Il n'y a eu aucune hémorragie fatale ou ayant concerné un organe critique. L'incidence des hémorragies majeures a été de 0,7% sous rivaroxaban versus 0% sous placebo.

En revanche, les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives ont été plus fréquentes avec rivaroxaban : 5,4% versus 1,2% (p<0,01). Il en a été de même pour l'augmentation des ALAT > 3N (1,9% versus 0,5%). Il n'y a pas eu de différence en termes d'incidence des événements vasculaires.

A noter que le critère de jugement composite associant récurrence de TVP et d'EP fatales ou non et hémorragies majeures, utilisé pour estimer le bénéfice clinique net est apparu favorable au rivaroxaban (2,0% versus 7,1% ; HR = 0,278 ; IC 95% [0,146-0,528] ; p<0,0001). »

## 08.2 Efficacité dans la population pédiatrique

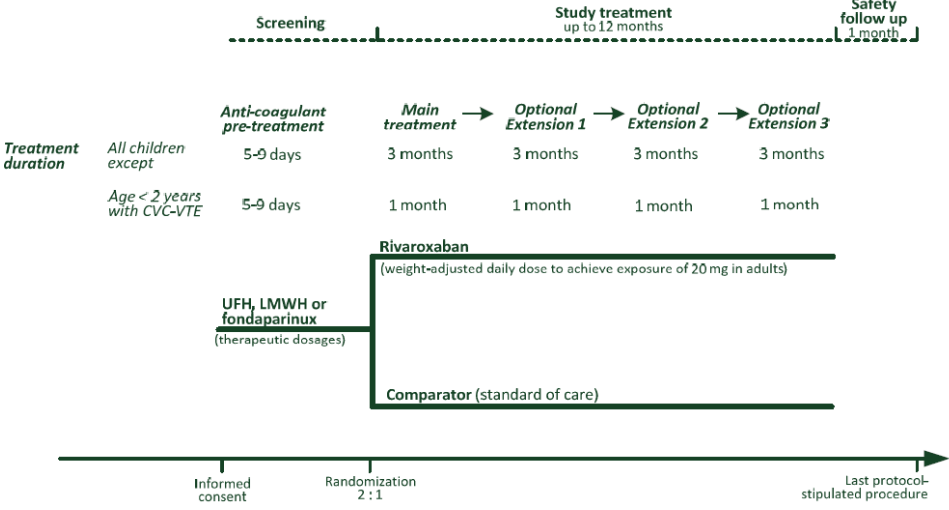
### 8.2.1 Etude EINSTEIN Junior

Référence	EINSTEIN-Jr <sup>10,11</sup>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02234843
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité en termes de récurrences d'ETEV et la tolérance en termes d'événements hémorragiques du rivaroxaban par rapport à une anticoagulation standard chez des enfants âgés de moins de 18 ans atteints d'une MTEV aiguë.
Type de l'étude	Etude de phase III, <b>descriptive</b> , multicentrique, randomisée, en ouvert avec évaluateurs en aveugle, en groupes parallèles, comparative versus traitement standard (dont le choix était laissé à la discrétion de l'investigateur), avec une inclusion en plusieurs étapes selon l'âge <sup>12</sup> , stratifiée pour chaque groupe d'âge (12-18 ans, 6-12 ans, 2-6 ans et moins de 2 ans) et selon le type d'événement thrombo-embolique initial : <ul style="list-style-type: none"><li>- Thrombose veineuse profonde distale d'un membre inférieur ou supérieur, thrombose de la veine cave, thrombose sous-clavière, thrombose auriculaire droite, embolie pulmonaire, ou thrombose liée à un cathéter,</li><li>- Thrombose d'une veine ou d'un sinus cérébral, thrombose de la veine jugulaire, de la veine mésentérique, porte ou rénale.</li></ul>
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 13 novembre 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 8 mars 2019 Etude conduite dans 109 centres dans 28 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 26 patients)
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- Enfants de la naissance à moins de 18 ans.</li><li>- Diagnostic confirmé d'événement thrombo-embolique veineux <b>traité initialement par HNF, HBPM ou fondaparinux</b> à dose thérapeutique, et nécessitant une anticoagulation d'une durée d'au moins 90 jours sauf chez les patients âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée à un cathéter veineux central chez lesquels la durée prévue de traitement devait être d'au moins 30 jours.</li><li>- Les enfants de moins de 6 mois devaient avoir :<ul style="list-style-type: none"><li>o un âge gestationnel d'au moins 37 semaines à la naissance,</li><li>o une alimentation orale/par sonde naso-gastrique/gastrique pendant au moins 10 jours,</li><li>o et poids <math>\geq 2,6</math> kg.</li></ul></li></ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- Saignement actif ou risque important de saignement contre-indiquant un traitement anticoagulant,</li><li>- <b>DFG <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou chez les enfants de moins 1 an une créatinine sérique <math>&gt; 97,5^{\text{ème}}</math> percentile),</b></li><li>- Affection hépatique associée à une coagulopathie susceptible d'entraîner un risque de saignement cliniquement significatif ou à une augmentation des ALAT supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou à une augmentation de la bilirubine totale supérieure à 2 fois la LSN avec une bilirubine directe <math>&gt; 20\%</math> de la bilirubine totale,</li><li>- Plaquettes <math>&lt; 50 \times 10^9/L</math>,</li><li>- Hypertension (PAS et/ou PAD <math>&gt;</math> au 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge),</li><li>- Une espérance de vie de moins de 3 mois,</li></ul>

<sup>10</sup> Lensing AWA, Male C, Young G et col. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for acute venous thromboembolism in childhood. Design of the EINSTEIN-Jr phase III study. *Thromb J*; 2018:16-34

<sup>11</sup> Male C, Lensing AWA, Palumbo JS et col. ; EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* ; 2020:18-27.

<sup>12</sup> Une inclusion progressive des patients a été réalisée par groupe d'âge, en débutant par les patients les plus âgés (12 à 18 ans), puis successivement par les enfants âgés de 6-12 ans et moins de 6 ans une fois les schémas posologiques ajustés au poids corporel déterminés dans les études de phases II. Chaque ouverture du recrutement à un nouveau groupe d'âge a fait l'objet d'un amendement au protocole.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement concomitant par inhibiteur puissant à la fois de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P (notamment inhibiteurs de protéase du traitement du VIH et les antifongiques azolés),</li> <li>- Traitement concomitant par inducteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (notamment rifampicine, rifabutine, phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine).</li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>La durée de l'étude était de 12 mois. Elle comprenait :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une <u>période de pré-inclusion</u> de 5 à 9 jours pendant laquelle les patients étaient traités par <b>HNF, HBPM ou fondaparinux</b> ;</li> <li>- Une <u>période de randomisation</u> qui pouvait être réalisée après au moins 5 jours de traitement anticoagulant initial ;</li> <li>- Une <u>période de traitement</u> de 1 à 12 mois : <b>avec une période principale de 3 mois</b>, qui pouvait être poursuivie à la discrétion de l'investigateur par des périodes supplémentaires de 3 mois de traitement, sans excéder une durée totale de 12 mois.</li> </ul> <p><b>Chez les patients âgés de moins de 2 ans avec thrombose liée à un cathéter veineux central, la période de traitement principale était de 1 mois.</b> Les patients pouvaient poursuivre le traitement par périodes de 1 mois supplémentaire, sans excéder une durée totale de 3 mois.</p> <p>Les patients étaient revus à la fin du 1<sup>er</sup> mois (une visite supplémentaire au 2<sup>ème</sup> jour chez les patients traités par 3 prises par jour), puis à la fin du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> mois ; les patients poursuivant le traitement étaient revus tous les 3 mois.</p> <p>Tous les patients étaient revus 30 jours après la fin du traitement de l'étude à des fins de suivi de la sécurité.</p>  <p>The diagram illustrates the study timeline. It is divided into three main phases: Screening, Study treatment (up to 12 months), and Safety follow up (1 month). The study begins with Informed consent, followed by Randomization (2:1 ratio). The treatment phase starts with Anti-coagulant pre-treatment (5-9 days) for all children except those under 2 years with CVC-VTE. The main treatment is Rivaroxaban (weight-adjusted daily dose to achieve exposure of 20 mg in adults) compared against a Comparator (standard of care: UFH, LMWH or fondaparinux at therapeutic dosages). The Rivaroxaban group has a Main treatment of 3 months, followed by three Optional Extension periods of 3 months each. The Comparator group has a Main treatment of 1 month, followed by three Optional Extension periods of 1 month each. The study ends with the Last protocol-stipulated procedure.</p> <p>CVC = central vein catheter; LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin; VTE = venous thromboembolism</p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :</p> <p><b>Groupe rivaroxaban :</b></p> <p>La dose et le rythme d'administration du rivaroxaban ainsi que la forme galénique d'administration (comprimé ou solution buvable) étaient choisis selon le poids du patient (cf. tableau ci-dessous). Le schéma posologique était ajusté si le poids corporel changé au cours de l'étude.</p> <p><b>Les posologies utilisées dans l'étude ne sont pas totalement conformes avec celles du RCP, qui indique que les patients avec un poids inférieur à 30 kg doivent utiliser la forme solution buvable, alors que dans l'étude la forme comprimé peut être utilisée à partir de 20 kg.</b></p> <p>Après le traitement anticoagulant initiale, le rivaroxaban pouvait être débuté :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 heures après la fin de l'administration du traitement initial par HNF,</li> <li>- 12 heures après la dernière administration d'HBPM si administrée 2 fois par jour,</li> <li>- 24 heures après la dernière administration de fondaparinux ou d'HBPM si administrée 1 fois par jour.</li> </ul>

	Poids (en kg)	Forme galénique	Nombre de prises / jour			Dose totale /jour
			1	2	3	
	2,6 à <3	Solution buvable			0,8 mg	2,4 mg
	3 à <4				0,9 mg	2,7 mg
	4 à <5				1,4 mg	4,2 mg
	5 à <7				1,6 mg	4,8 mg
	7 à <8				1,8 mg	5,4 mg
	8 à <9				2,4 mg	7,2 mg
	9 à <10				2,8 mg	8,4 mg
	10 à <12				3,0 mg	9 mg
	12 à <20			5 mg		10 mg
	20 à <30	Comprimé ou solution buvable		5 mg		10 mg
	30 à <50		15 mg			15 mg
	≥50		20 mg*			20 mg*

\* : 15 mg au Japon

**Groupe traitement standard :**  
Le traitement standard utilisé était laissé au choix de l'investigateur. La posologie et le rythme d'administration des différents traitements sont résumés dans le tableau ci-après. Le schéma posologique était ajusté au cours de l'étude en fonction de l'âge et du poids corporel.  
Après le traitement anticoagulant initial, les patients poursuivaient le traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux ou débutaient un traitement par AVK. En cas de relais par AVK, celui-ci pouvait être débuté à n'importe quel moment après la randomisation. Le traitement initial pouvait être arrêté uniquement si l'INR est > 2 à l'occasion de 2 mesures espacées de 24 heures.

Traitement	Age ou poids	Dose initiale	Cible
Warfarine			INR 2,0-3,0
Acénocoumarol			INR 2,0-3,0
Phenprocoumon			INR 2,0-3,0
HNF			TCA 1,5-2,5
Enoxaparine		1 mg/kg x 2/jour	
Tinzaparine	2-12 mois	250 U/kg x 1/jour	
	1-5 ans	240 U/kg x 1/jour	
	5-10 ans	200 U/kg x 1/jour	
	> 10 ans	175 U/kg x 1/jour	
Daltéparine		129 ± 43 U x 1/jour	
Fondaparinux		0,1 mg/kg x 1/jour	

INR : international normalized ratio, TCA : temps de céphaline activée.

**Critères de jugement principaux**  
**Efficacité :** Incidence des récurrences des événements thrombo-emboliques veineux (ETE) symptomatiques pendant la période de traitement principale<sup>13</sup>, évaluées en aveugle par un comité indépendant centralisé d'évaluation.  
Analyse dans la population ITT et *per protocole*.  
**Tolérance :** Incidence combinée des événements hémorragiques majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents pendant la période de traitement principale, évalués en aveugle par un comité indépendant centralisé d'évaluation.  
Analyse dans la population de tolérance.

**Critères de jugement secondaires**  
**Critère de jugement secondaire d'efficacité (analyses descriptives) :**  
- Critère combinant récurrences symptomatiques et aggravation asymptomatique à l'imagerie de l'événement thrombotique à la fin de la période principale de traitement.  
**Autres critères de jugement d'efficacité :**  
- Critère combinant récurrences symptomatiques et hémorragies majeures,  
- Critère combinant récurrences symptomatiques, aggravation asymptomatique et stabilisation de l'événement thrombotique à l'imagerie,

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évolution de l'événement thrombo-embolique à l'imagerie : récurrence symptomatique, aggravation asymptomatique, sans changement, évaluation incertaine, amélioré ou normalisé,</li> <li>- Normalisation de l'événement thrombo-embolique à l'imagerie en l'absence de récurrence symptomatique,</li> <li>- Embolie pulmonaire fatale ou non,</li> <li>- Critère combinant récurrence symptomatique et autre thrombose cliniquement significative.</li> </ul> <p><b>Critère de jugement de tolérance :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémorragie majeure<sup>14</sup> ;</li> <li>- Saignement non majeur cliniquement pertinent<sup>15</sup> ;</li> <li>- Saignements mineurs<sup>16</sup>.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Aucune hypothèse statistique n'ayant été formulée, aucun calcul de la taille n'a été effectué. Il était prévu de randomiser 170 enfants dans cette étude, avec au moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 enfants de la naissance à l'âge de 2 ans, parmi lesquels 12 âgés de moins de 6 mois,</li> <li>- 20 enfants âgés de 2 à moins de 6 ans,</li> <li>- 30 enfants âgés de 6 à moins de 12 ans,</li> <li>- 80 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans.</li> </ul>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><b>Analyse des critères de jugement</b>  <b>Aucune hypothèse statistique n'a été formulée. Les résultats de cette étude sont donc à visée descriptive.</b></p> <p>L'efficacité a été analysée en population ITT et <i>per protocole</i>.  L'incidence des récurrences d'ETEV et du critère associant récurrences d'ETEV et hémorragies majeures ont été analysés par un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié selon l'événement index (thrombose d'une veine ou d'un sinus cérébral / thrombose liée à un cathéter veineux central y compris thromboses non confirmées ou inconnues / ETEV non lié à un cathéter veineux central ni cérébral).  Tous les événements d'efficacité et de tolérance ont été évalués en aveugle par un comité indépendant centralisé.</p> <p><b>Population d'analyse :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population ITT : tous patients randomisés.</li> <li>- Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</li> <li>- Population <i>per protocole</i> : patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude sans déviation majeure du protocole.</li> </ul> <p><b>Principaux amendements au protocole :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amendement n°4 du 21 juillet 2015 avec notamment l'ajout du schéma posologique chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans.</li> <li>- Amendement n°8 du 20 septembre 2015 avec notamment l'allongement de la durée du traitement anticoagulant initial (de 1-5 jours à 1-9 jours) et l'élargissement des inclusions aux patients âgés de 6 mois à &lt; 6 ans.</li> <li>- Amendement n°10 du 11 janvier 2017 avec notamment l'élargissement du schéma posologique chez les patients pesant 6 à 12 kg.</li> <li>- Amendement n°12 du 27 septembre 2017 avec notamment l'élargissement du schéma posologique chez les patients pesant 2,6 à &lt; 6kg et du recrutement aux</li> </ul>

<sup>14</sup> Définie comme toute hémorragie manifeste associée à :

- Une diminution de l'hémoglobine d'au moins 2g/dl, ou
- Une transfusion de l'équivalent d'au moins 2 culots globulaires ou de sang total chez l'adulte, ou
- Hémorragie affectant un organe critique (par exemple, intracrânienne, intra-oculaire, péricardique, intra-articulaire, intra-musculaire avec syndrome des loges, rétro-péritonéale...), ou
- Hémorragie ayant contribué au décès.

<sup>15</sup> Défini par tout saignement ne répondant pas à la définition de l'hémorragie majeure, associé à :

- Une intervention médicale,
- Un contact non programmé avec un médecin,
- Une interruption du traitement,
- Un inconfort, tel que douleur,
- Un retentissement sur les activités quotidiennes (par exemple absence scolaire, hospitalisation).

<sup>16</sup> Saignements manifestes ne répondant pas à la définition d'un saignement non majeur cliniquement pertinent.

	patients < 6 mois, et l'ajout d'une durée de traitement de 30 jours chez les patients de moins de 2 ans avec thrombose liée à un cathéter.
--	--

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au total, 500 patients ont été randomisés dans l'étude : 335 patients dans le groupe rivaroxaban et 165 patients dans le groupe traitement standard (population ITT). Parmi eux, 491 patients ont débuté le traitement à l'étude, avec respectivement 329 (98%) et 162 (98%) patients (population de tolérance).

Un total de 484 patients (97 %) a terminé la période de traitement principale de l'étude : 325 (97 %) dans le groupe rivaroxaban et 159 (96 %) dans le groupe traitement standard. Le principal motif d'arrêt a été le retrait de consentement (11 patients). Les autres motifs ont été le décès (n=1), la perte de vue (n=1), l'objectif d'efficacité atteint (n=1), décision prescripteur (n=1), violation du protocole (n=1).

À la fin de la période de traitement principale, et à la discrétion de l'investigateur, le traitement pouvait être poursuivi, par période de 3 mois, jusqu'à une durée maximale de traitement de 12 mois ; ou par période de 1 mois, jusqu'à une durée maximale de traitement de 3 mois pour les enfants âgés de < 2 ans atteints de thrombose veineuse par cathétérisme.

Parmi les 487 patients ayant terminé la période principale de traitement :

- 218 patients (44 %) ont débuté une première période de poursuite du traitement, dont 179 (82 % des 218) l'ont terminée,
- 91 patients (18 %) ont débuté une deuxième période de poursuite du traitement dont 84 (92 %) l'ont terminée,
- et 48 patients (9,6 %) patients ont débuté la dernière période de traitement et tous l'ont terminée.

La répartition des patients est indiquée ci-dessous dans la figure 1.

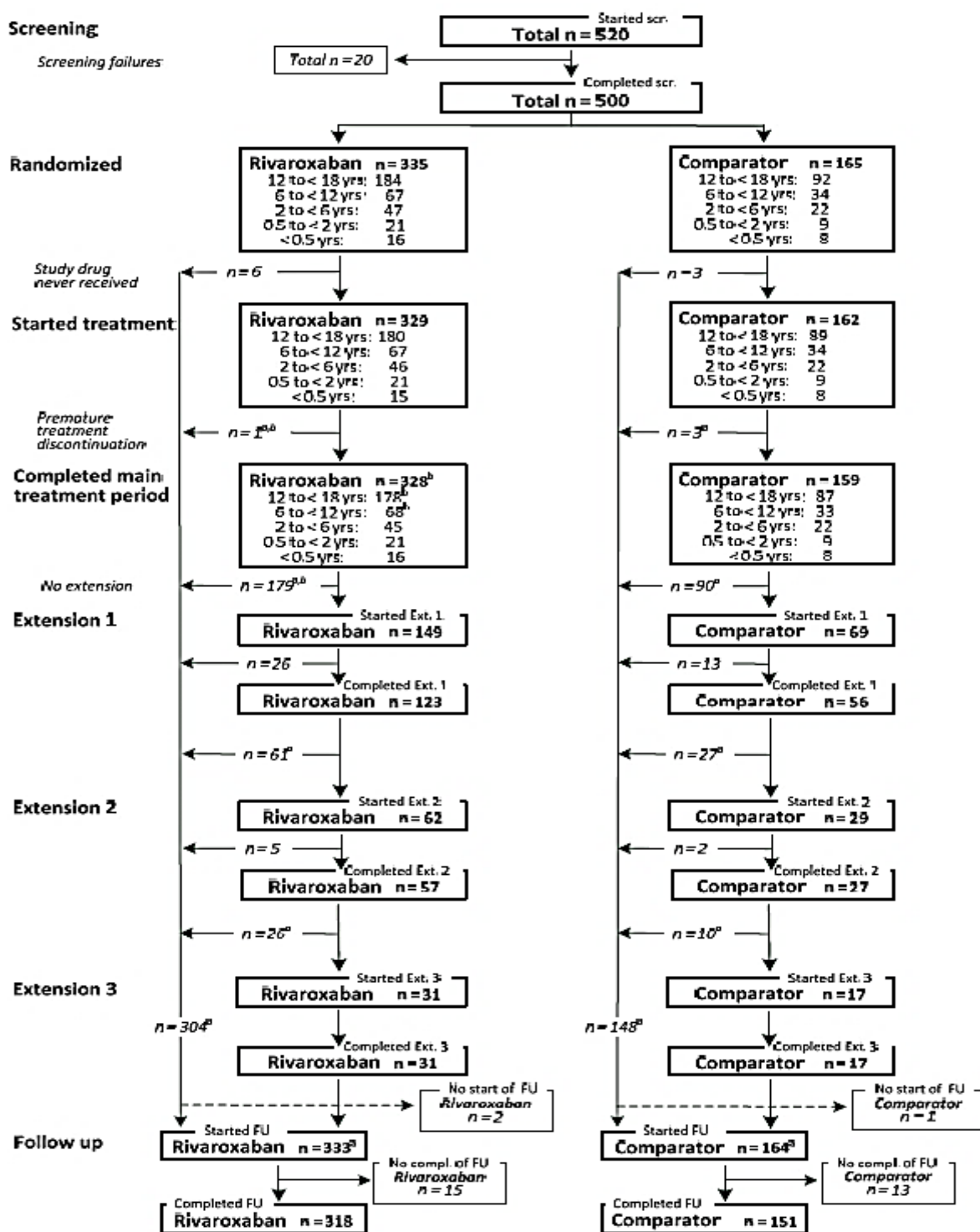


Figure 1: Répartition des patients de l'étude EINSTEIN Junior

Des déviations majeures au protocole ont été observées chez 33 patients (6,6 %) : 26 patients du groupe rivaroxaban (7,8 %) et 7 patients (4,2 %) du groupe traitement standard. Les principales déviations (67 %) ont été liées aux prélèvements pour l'analyse PK/PD. Les autres déviations ont été liées à la prise du traitement et à la non-confirmation de l'événement index par le comité indépendant.

Le tableau 1 ci-dessous indique la répartition des effectifs en fonction de l'âge.

**Tableau 1 : Effectifs des différentes populations d'analyse par groupe d'âge**

Population d'analyse	12 à < 18 ans		6 à < 12 ans		2 à < 6 ans		Moins de 2 ans		Total	
	Riva	Stand.	Riva	Stand.	Riva	Stand.	Riva	Stand.	Riva	Stand.
<b>ITT</b>	184	92	67	34	47	22	37	17	335	165
<b>Tolérance</b>	180	89	67	34	46	22	36	17	329	162
<b>PP</b>	180	89	67	32	45	21	35	16	327	158

### ▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

L'âge moyen des patients était de 11,1 ± 5,80 ans, avec une majorité qui avait un âge compris entre 12 et < 18 ans (55 %) (voir Tableau 2).

La majorité des patients étaient de sexe masculin (51 %). La majorité des patients (93 %) avaient une fonction rénale normale (CICr ≥ 80 mL/min).

#### Episode d'ETEV index

Les principaux épisodes d'ETEV index pour l'inclusion étaient une thrombose des membres inférieurs (33 %), une thrombose d'une veine cérébrale ou d'un sinus (23 %), une thrombose liée à un cathéter veineux central (25 %) et une embolie pulmonaire (16 %), avec des différences selon la catégorie d'âge du patient. Il s'agissait le plus souvent :

- d'une thrombose liée à un cathéter (69 %) chez les patients âgés < 2 ans,
- d'une thrombose d'une veine ou d'un sinus cérébral (49 %) chez les patients âgés de 2 à 11 ans,
- d'une thrombose veineuse des membres inférieurs (39 %) et d'une embolie pulmonaire (28 %) chez les patients les plus âgés (12 à < 18 ans).

Les localisations principales de l'épisode index étaient situées au niveau des membres inférieurs (33 %), des veines cérébrales (23 %), des poumons (16 %) et des veines jugulaires (10 %).

L'épisode d'ETEV index était symptomatique pour 81 % des patients, et était une récurrence pour seulement 4,4 % des patients.

Il était provoqué chez 88 % des patients par :

- des facteurs de risque transitoires pour 47 % des patients,
- des facteurs de risque persistants pour 17 % des patients,
- des facteurs de risque persistants et transitoires pour 23 % des patients (avec une proportion plus élevée dans le groupe rivaroxaban : 27 % contre 15 % dans le groupe traitement standard).

Les principaux facteurs de risque persistants étaient des affections majeures d'un organe (17 %) et des cancers (11 %). Les facteurs de risque transitoires étaient principalement des cathéters veineux centraux (25 %), des infections majeures (28 %) et des chirurgies ou traumatismes majeurs (24 %).

#### Traitement initial de l'épisode index

Tous les patients ont reçu un traitement anticoagulant initial de l'épisode index. Il s'agissait d'une HBPM pour 92 % des patients (dont 73 % de l'énoxaparine et 10 % de la nadroparine), une HNF pour 24 % des patients ou du fondaparinux pour seulement 1,5 % des patients.

A noter que 3 % des patients ont été traités par AVK pour le traitement initial de l'épisode index, alors que non inclus dans le protocole.

La durée de traitement initial a été de 5 jours ou plus pour 97 % des patients.

A noter que 2 % des patients du groupe rivaroxaban et 4 % des patients du groupe traitement standard ont reçu moins de 5 jours le traitement initial (durée de traitement minimal dans l'indication de l'AMM).

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.



**Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude EINSTEIN Junior (population ITT)**

	Groupe Rivaroxaban N=335	Groupe traitement standard N=165	Total N=500
<b>Sexe, n (%)</b>			
Féminin	160 (47,8)	85 (51,5)	245 (49,0)
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (écart-type)	11,04 (5,84)	11,27 (5,74)	11,12 (5,80)
Médiane (min ; max)	13,51 (0 ; 18)	13,15 (0 ; 18)	13,23 (0 ; 18)
<b>Groupes d'âge, n (%)</b>			
12 à < 18 ans	184 (54,9)	92 (55,8)	276 (55,2)
6 à < 12 ans	67 (20,0)	34 (20,6)	101 (20,2)
2 à < 6 ans	47 (14,0)	22 (13,3)	69 (13,8)
< 2 ans	37 (11,0)	17 (10,3)	54 (10,8)
6 mois à < 2 ans	21 (6,3)	9 (5,5)	30 (6,0)
< 6 mois	16 (4,8)	8 (4,8)	24 (4,8)
<b>Poids, kg</b>			
Moyenne (écart-type)	46,70 (29,19)	45,66 (26,87)	46,35 (28,42)
Médiane (min ; max)	48,30 (2,7 ; 135)	48,50 (3,0 ; 160)	48,30 (2,7 ; 160)
<b>Fonction rénale, n (%)</b>			
Normale (ClCr ≥ 80 mL/min)	310 (92,5)	155 (93,9)	465 (93)
Insuffisance légère (ClCr de 50 à < 80 mL/min)	17 (5,1)	6 (3,6)	23 (4,6)
Insuffisance modérée (ClCr de 30 à < 50 mL/min)	2 (0,6)	2 (1,2)	4 (0,8)
<b>Épisode index de la MTEV, n (%)</b>			
Thrombose d'une veine cérébrale ou d'un sinus	74 (22,1)	43 (26,1)	117 (23,4)
Thrombose liée à un cathéter veineux central	90 (26,9)	37 (22,4)	127 (25,4)
Thrombose non liée à un cathéter et non cérébrale	171 (51,0)	85 (51,5)	256 (51,2)
<b>Localisation de l'épisode index*, n (%)</b>			
Membre inférieur	112 (33,4)	53 (32,1)	165 (33,0)
Veine cave	3 (0,9)	1 (0,6)	4 (0,8)
Veine porte	5 (1,5)	1 (0,6)	6 (1,2)
Veine rénale	4 (1,2)	0	4 (0,8)
Cœur droit	9 (2,7)	5 (3,0)	14 (2,8)
Poumon	49 (14,6)	31 (18,8)	80 (16,0)
Membre supérieur	38 (11,3)	20 (12,1)	58 (11,6)
Veine jugulaire	41 (12,2)	11 (6,7)	52 (10,4)
Veine cérébrale	74 (22,1)	43 (26,1)	117 (23,4)
<b>Type de thrombose, n (%)</b>			
Provoquée par un FR persistant	62 (18,5)	25 (15,2)	87 (17,4)
Provoquée par des FR persistants et transitoires	90 (26,9)	25 (15,2)	115 (23,0)
Provoquée par un FR transitoire	151 (45,1)	85 (51,5)	236 (47,2)
Non provoquée	31 (9,3)	25 (15,2)	56 (11,2)
Non confirmée/non documentée	1 (0,3)	5 (3,0)	6 (1,2)
<b>Nature des facteurs de risque, n (%)</b>			
Persistants	152 (45,4)	50 (30,3)	202 (40,4)
Thrombophilie acquise	8 (2,4)	2 (1,2)	10 (2,0)
Cancer	40 (11,9)	16 (9,7)	56 (11,2)
Antécédents familiaux de thrombose veineuse	5 (1,5)	2 (1,2)	7 (1,4)
Thrombophilie héréditaire	27 (8,1)	5 (3,0)	32 (6,4)
Anomalie veineuse congénitale majeure	9 (2,7)	5 (3,0)	14 (2,8)
Affection majeure d'un organe	63 (18,8)	20 (12,1)	83 (16,6)
Obésité morbide	14 (4,2)	4 (2,4)	18 (3,6)
Transitoires	241 (71,9)	110 (66,7)	351 (70,2)
Cathéter veineux central	90 (26,9)	36 (21,8)	126 (25,2)
Infection majeure	96 (28,7)	46 (27,9)	142 (28,4)
Chirurgie ou traumatisme majeurs	78 (23,3)	42 (25,5)	120 (24,0)
Immobilisation prolongée	3 (0,9)	3 (1,8)	6 (1,2)
Traitement par œstrogènes ou progestatifs	53 (15,8)	24 (14,5)	77 (15,4)

\* : en cas de localisations multiples, était retenue la localisation principale telle que définie par l'investigateur  
MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; FR : facteur de risque ; ClCr : clairance de créatinine

### Traitement du groupe traitement standard

Après le traitement initial :

- 65,4 % des patients ont été traités par héparine ou fondaparinux : 62,9 % par HBPM, 1,9 % fondaparinux et 0,6 % HNF
- 34,6% des patients ont eu un relais héparine/AVK. Le relais par AVK a concerné principalement les enfants âgés de 12 à <18 ans (46%) ; il était moins fréquent dans les autres tranches d'âge (24% entre 6 et <12 ans, 23% entre 2 et <6 ans et 12% chez les enfants âgés de moins de 2 ans).

**Aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour cette étude. Les résultats sur le critère de jugement principal, le critère secondaire de jugement et les autres critères sont de nature descriptive.**

#### ► **Critère de jugement principal d'efficacité (évalué par comité indépendant centralisé dans la population ITT et *per protocole*)**

A la fin de la période de traitement principale<sup>17</sup>, l'incidence des récurrences des événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques dans la population ITT a été de 1,2% (4/335 ; [0,4 ; 3,0]) dans le groupe rivaroxaban et de 3,0% (5/165 ; [1,2 ; 6,6]) dans le groupe traitement standard, soit une différence absolue de -1,8% [-0,6% ; 6,0%].

Les résultats ont été similaires dans la population *per protocole*.

Dans le groupe rivaroxaban, les 4 récurrences ont été observées exclusivement chez des patients âgés de 12 à < 18 ans. Dans le groupe traitement standard, 3 récurrences ont été observées chez des patients âgés de 12 à < 18 ans, 1 récurrence chez un patient âgé de 6 à < 12 ans et 1 récurrence chez un patient âgé de 2 à < 6 ans.

Toutes les récurrences ont été observées pendant les 30 jours suivant la randomisation.

Aucune récurrence n'a été fatale.

#### ► **Critère de jugement secondaire et autres critères d'efficacité (évalué par comité indépendant centralisé dans la population ITT)**

Les incidences du critère secondaire et des autres critères d'efficacité, évalués à la fin de la période principale de traitement de façon descriptive, sont résumées dans le tableau 3.

---

<sup>17</sup> 3 mois ou 1 mois chez les patients âgés de moins de 2 ans avec thrombose liée à un cathéter veineux central.

**Tableau 3 : Critères de jugement secondaires et autres critères d'efficacité pendant la période de traitement principale (population ITT)**

Critères à la fin de la période principale de traitement	Groupe rivaroxaban N=335 n (%) [IC95%]	Groupe traitement standard N=165 n (%) [IC95%]
<b>Critère de jugement secondaire d'efficacité</b>		
Récidive thrombo-embolique symptomatique ou une aggravation asymptomatique de la thrombose à l'imagerie	5 (1,5) [0,6 ; 3,4]	6 (3,6) [1,6 ; 7,6]
<b>Autres critères de jugement d'efficacité</b>		
Récidives symptomatiques ou hémorragies majeures (bénéfice clinique net)	4 (1,2) [0,4 ; 3,0]	7 (4,2) [2,0 ; 8,4]
Récidives symptomatiques ou aggravations asymptomatiques ou stabilisation à l'imagerie de l'événement thrombotique	21 (6,3) [4,0 ; 9,2]	19 (11,5) [7,3 ; 17,4]
Récidives symptomatiques et autres thromboses cliniquement significatives	5 (1,5) [0,6 ; 3,4]	6 (3,6) [1,6 ; 7,6]
Normalisations de l'épisode index à l'imagerie sans récidive symptomatique	128 (38,2) [33,0 ; 43,5]	43 (26,1) [19,8 ; 33,0]
Embolies pulmonaires fatales ou non	1 (0,3) [0 ; 1,6]	1 (0,6) [0 ; 3,1]
<b>Évolution de l'événement thrombo-embolique à l'imagerie</b>		
Récidives symptomatique	4 (1,2)	5 (3,0)
Aggravations asymptomatiques	1 (0,3)	1 (0,6)
Sans changement à l'imagerie	16 (4,8)	13 (7,9)
Normalisation	128 (38)	43 (26)
Amélioration	129 (38,5)	75 (45,5)
Evolution incertaine	57 (17)	28 (17)

#### ► Poursuite du traitement au-delà de la période de traitement principale (population ITT)

Au cours de la période de poursuite du traitement, 3 patients ont présenté une récidive symptomatique : 1 patient dans le groupe rivaroxaban (entre le 6<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois pour 38 patients) et 2 patients dans le groupe traitement standard (1 entre le 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois pour 46 patients et 1 entre le 6<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois pour 19 patients). Ces patients étaient âgés de 12 à < 18 ans.

Après l'arrêt du traitement de l'étude, 2 patients du groupe traitement standard ont présenté une récidive symptomatique ; aucun ne recevait de traitement anticoagulant après l'arrêt du traitement à l'étude.

### 8.2.2 Comparaison indirecte

#### ► Méthode

Une comparaison indirecte **descriptive post-hoc** a été réalisée par le laboratoire, en utilisant les données individuelles des patients inclus dans les études pivots, pour comparer les données d'efficacité et de tolérance observées chez les enfants après 3 mois de traitement dans l'étude EINSTEIN-Junior à celles observées chez les adultes dans les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE.

Les critères d'évaluation étaient :

- les récidives thrombo-emboliques symptomatiques,
- un critère combinant récidives thrombo-emboliques et hémorragies majeures (bénéfice clinique net),
- les hémorragies majeures,
- un critère combinant les hémorragies majeures et saignements non majeurs cliniquement pertinents,
- la mortalité toute cause.

Dans la population adulte, les patients inclus dans les deux études pivots EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE ont été groupés pour l'analyse. Au total, 4 150 patients adultes ont été inclus dans le groupe rivaroxaban (1 731 de l'étude EINSTEIN-DVT et 2 419 patients de l'étude EINSTEIN-PE) et 4 131 patients adultes dans le groupe traitement standard (respectivement 1 718 et 2 413 patients). Dans la population pédiatrique, les 500 patients inclus dans l'étude EINSTEIN-Junior ont été analysés : 335 enfants dans le groupe rivaroxaban et 165 enfants dans le groupe traitement standard.

L'analyse principale a été réalisée après 3 mois de traitement dans les deux populations.

## ► Résultats

**Les résultats de cette comparaison indirecte sont à prendre avec précautions en raison de ses limites méthodologiques (aucune revue de littérature n'a été effectuée pour prendre en compte tous les facteurs de confusion potentiels, hétérogénéité des caractéristiques entre les deux populations).**

Les résultats suggèrent :

- Une réduction des récurrences thrombo-emboliques chez les patients pédiatriques traités par rivaroxaban par rapport au groupe traitement standard. Cette observation n'a pas été retrouvée chez les patients adultes.
- Une réduction des hémorragies majeures chez les patients pédiatriques et adultes traités par rivaroxaban par rapport au groupe traitement standard.
- Aucune différence concernant les hémorragies majeures et saignements non majeurs cliniquement pertinents chez les patients pédiatriques et adultes traités par rivaroxaban par rapport au groupe traitement standard.
- Un bénéfice clinique net en faveur du rivaroxaban chez les patients adultes et pédiatriques par rapport au traitement standard.
- Aucune différence concernant la mortalité toute cause chez les patients traités par rivaroxaban par rapport aux patients traités par le traitement standard aussi bien chez l'adulte que chez les patients pédiatriques.

Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Critères d'évaluation de la comparaison indirecte entre la population pédiatrique et adulte selon le groupe de traitement**

	Rivaroxaban		Traitement standard		Différence absolue % (IC95%)
	n/N	% (IC95%)	n/N	% (IC95%)	
<b>Récidives thrombo-emboliques</b>					
EINSTEIN-Jr	4/335	1,2 (0,4 ; 3,0)	5/165	3,0 (1,2 ; 6,6)	-1,8 (-6,0 ; -0,6)
EINSTEIN DVT/PE	69/4150	1,7 (1,3 ; 2,1)	82/4131	2,0 (1,6 ; 2,5)	-0,3 (-0,9 ; 0,3)
<b>Hémorragies majeures</b>					
EINSTEIN-Jr	0/329	0 (0 ; 1,1)	2/162	1,2 (0,2 ; 4,3)	-1,2 (-4,6 ; -0,1)
EINSTEIN DVT/PE	28/4130	0,7 (0,5 ; 1,0)	49/4116	1,2 (0,9 ; 1,6)	-0,5 (-0,9 ; -0,1)
<b>Hémorragies majeures et saignements non majeurs cliniquement pertinents</b>					
EINSTEIN-Jr	10/329	3,0 (1,6 ; 5,5)	3/162	1,9 (0,5 ; 5,3)	1,2 (-2,8 ; 4,0)
EINSTEIN DVT/PE	286/4130	6,9 (6,2 ; 7,7)	287/4116	7,0 (6,2 ; 7,8)	0,0 (-1,1 ; 1,0)
<b>Bénéfice clinique net</b>					
EINSTEIN-Jr	4/335	1,2 (0,4 ; 3,0)	7/165	4,2 (2,0 ; 8,4)	-3,0 (-7,5 ; -0,3)
EINSTEIN DVT/PE	100/4150	2,4 (2,0 ; 2,9)	131/4131	3,2 (2,7 ; 3,8)	-0,8 (-1,5 ; -0,1)
<b>Mortalité</b>					
EINSTEIN-Jr	1/335	0,3 (0 ; 1,6)	0/165	0 (0 ; 2,1)	0,3 (-2,0 ; 1,7)
EINSTEIN DVT/PE	53/4150	1,3 (1,0 ; 1,7)	61/4131	1,5 (1,1 ; 1,9)	-0,2 (-0,7 ; 0,3)

## 08.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude EINSTEIN Junior dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

## 08.4 Tolérance dans la population pédiatrique

### 8.4.1 Données issues des études cliniques dans la population pédiatrique

#### 8.4.1.1 Etude EINSTEIN Junior

La population de tolérance a inclus les 491 patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude : 329 patients dans le groupe rivaroxaban et 162 patients du groupe traitement standard.

La durée médiane de traitement a été de 91 jours (6 à 97 jours) chez les enfants âgés  $\geq 2$  ans, et de 30 jours (3 à 37 jours) chez les enfants âgés  $< 2$  ans avec une thrombose liée à un cathéter veineux central (32 jours dans le groupe rivaroxaban et 29 jours dans le groupe traitement standard).

Parmi les enfants âgés  $\geq 2$  ans, 64 % ont été traités pendant au moins 3 mois, 26% pendant au moins 6 mois et 3 % pendant 12 mois.

#### ► Critères de jugement de tolérance

##### Hémorragies majeures et saignement cliniquement pertinent

Pendant la période de traitement principale, l'incidence du critère combinant une hémorragie majeure ou un saignement non majeur cliniquement (critère principal de tolérance) a été de 3,0 % dans le groupe rivaroxaban (10 patients, IC<sub>95%</sub> [1,6 ; 5,5]) et de 1,9 % dans le groupe traitement standard (3 patients, IC<sub>95%</sub> [0,5 ; 5,3]), soit une différence absolue de 1,2 % [-2,8 ; 4,0].

Pendant la période de poursuite du traitement, aucune hémorragie majeure n'a été observée. Un saignement non majeur cliniquement pertinent a été observé chez 1 patients du groupe rivaroxaban pendant la 1<sup>ère</sup> période de poursuite du traitement (3 à 6 mois), et chez 3 patients (2 du groupe rivaroxaban et 1 du groupe traitement standard) pendant la 2<sup>ème</sup> période de poursuite du traitement (6 à 9 mois). Aucun de ces événements n'a été observé pendant la dernière période de poursuite du traitement (9 à 12 mois).

##### Hémorragies majeures

Une hémorragie majeure a été rapportée chez deux patients (1,2 %) du groupe traitement standard (hémorragie intracrânienne et respiratoire) contre aucun patient du groupe rivaroxaban.

##### Saignements non majeurs cliniquement pertinents

Des saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été observés chez 10 patients (3 %) dans le groupe rivaroxaban et chez 1 patient (0,6 %) dans le groupe traitement standard. Il s'agissait d'un saignement :

- gastro-intestinal chez 4 patients du groupe rivaroxaban,
- nasal chez 2 patients du groupe rivaroxaban et 1 patient du groupe traitement standard,
- de la cavité buccale, génital, au site d'injection et urinaire rapporté chacun par un patient du groupe rivaroxaban.

##### Saignements mineurs

Un saignement mineur a été observé chez 113 patients du groupe rivaroxaban (34 %) et chez 44 patients du groupe traitement standard (27 %) au cours de la période de traitement principale.

Les localisations principales dans le groupe rivaroxaban ont été au niveau nasal (11 %), génital (7 %) et de la peau (12 %). Dans le groupe traitement standard elles ont été au niveau génital (5 %), au site d'injection (10,5 %), nasal (10,5 %) et de la peau (9 %).

##### Saignements en fonction de l'âge des patients

Des différences de fréquence des saignements ont été observées selon l'âge des patients.

La survenue d'un saignement a été plus fréquente chez les jeunes enfants ( $< 2$  ans) et les adolescents (12 à  $< 18$  ans) que chez les enfants âgés entre 2 et 12 ans. Les saignements non majeurs cliniquement significatifs ont été plus fréquents chez les jeunes enfants ( $< 6$  ans) que chez les enfants et adolescents. Les saignements mineurs ont été plus fréquents dans le groupe

rivaroxaban par rapport au groupe traitement standard chez les jeunes enfants (<2 ans) et les adolescents (12 à < 18 ans).

La répartition selon l'âge de ces saignements est présentée dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Saignements et hémorragies majeures en fonction de l'âge des patients de l'étude EINSTEIN-Jr**

	<b>Rivaroxaban N= 329 n (%)</b>	<b>Traitement standard N = 162 n (%)</b>
<b>12 à &lt; 18 ans</b>	180	89
Tous les saignements	76 (42,2)	27 (30,3)
Hémorragies majeures	0	1 (1,1)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	3 (1,7)	1 (1,1)
Saignements mineurs	74 (41,1)	27 (30,3)
<b>6 à &lt; 12 ans</b>	67	34
Tous les saignements	20 (29,9)	9 (26,5)
Hémorragies majeures	0	0
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	2 (3,0)	0
Saignements mineurs	20 (29,9)	9 (26,5)
<b>2 à &lt; 6 ans</b>	46	22
Tous les saignements	10 (21,7)	6 (27,3)
Hémorragies majeures	0	0
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	3 (6,5)	0
Saignements mineurs	8 (17,4)	6 (27,3)
<b>&lt; 2 ans</b>	36	17
Tous les saignements	13 (36,1)	3 (17,6)
Hémorragies majeures	0	1 (5,9)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	2 (5,6)	0
Saignements mineurs	11 (30,6)	2 (11,8)
<b>6 mois à 2 ans</b>	21	9
Tous les saignements	8 (38,1)	3 (33,3)
Hémorragies majeures	0	1 (11,1)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 (4,8)	0
Saignements mineurs	7 (33,3)	2 (22,2)
<b>Moins de 6 mois</b>	15	8
Tous les saignements	5 (33,3)	0
Hémorragies majeures	0	0
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	1 (6,7)	0
Saignements mineurs	4 (26,7)	0

#### ► Ensemble des événements indésirables

Au cours de la période principale de traitement, 84 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 83 % dans le groupe rivaroxaban et 75 % dans le groupe traitement standard. La majorité des EI étaient d'intensité légère à modérée ; 14 % étaient d'intensité sévère. Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$  dans un des groupes) ont été des céphalées (17 % dans le groupe rivaroxaban contre 15 % dans le groupe traitement standard), des épistaxis (11 % dans les deux groupes), des vomissements (11 % contre 8 %) et des pyrexies (10 % contre 8 %).

Les EI ont été plus fréquemment considérés comme liés au traitement dans le groupe rivaroxaban (27%) que dans le groupe traitement standard (17 %). Les plus fréquents ont été les ménorragies (6,1 % dans le groupe rivaroxaban contre 2,5 % dans le groupe traitement standard) et les épistaxis (6,1 % dans le groupe rivaroxaban et 4,9 % dans le groupe traitement standard)

Des EI graves ont été rapportés chez 21 % des patients, avec une fréquence relativement similaire entre les deux groupes de traitement : 22 % dans le groupe rivaroxaban et 20 % dans le groupe traitement standard. Les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient les neutropénies fébriles (2,1 % dans le groupe rivaroxaban contre 0,6 % dans le groupe traitement standard), les vomissements (1,8 % dans le groupe rivaroxaban et aucun dans le groupe traitement standard), la

fièvre (1,2 % dans le groupe rivaroxaban contre 1,2 % dans le groupe traitement standard), les céphalées (0,9 % dans le groupe rivaroxaban contre 1,9 % dans le groupe traitement standard)

L'EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 3,3 % des patients du groupe rivaroxaban et 1,9 % des patients du groupe traitement standard. Les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements (0,6 % dans le groupe rivaroxaban et aucun dans le groupe traitement standard), les hématomes au point d'injection (0,6 % dans le groupe traitement standard et aucun dans le groupe rivaroxaban), les hématomes sous-cutanés (0,6 % dans le groupe traitement standard et aucun dans le groupe rivaroxaban), les hématomes sous-duraux (0,6 % dans le groupe traitement standard et aucun dans le groupe rivaroxaban), les ménorragies (0,6 % dans le groupe traitement standard et aucun dans le groupe rivaroxaban).

Un patient traité par rivaroxaban est décédé pendant la période principale de traitement (progression d'un cancer). Il n'a pas été jugé lié au traitement par l'investigateur. Un autre décès (progression d'un cancer) est survenu pendant la période de suivi.

Après la période de traitement principale, 26,5 % ont rapporté au moins un EI : 28 % dans le groupe rivaroxaban et 24 % dans le groupe traitement standard. Un EI grave a été signalé chez 4 % des patients des deux groupes de traitement. Un décès a été rapporté dans le groupe rivaroxaban (progression d'un cancer).

#### 8.4.1.2 Comparaison indirecte

Les résultats de la comparaison indirecte réalisée par le laboratoire, en utilisant les données individuelles des patients inclus dans les études EINSTEIN-Junior pour la population pédiatrique et les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE pour la population adulte suggèrent :

- Une réduction des hémorragies majeures des patients pédiatriques et adultes traités par rivaroxaban par rapport au groupe traitement standard : différence absolue de -1,2 chez les enfants et de - 0,5 chez les adultes (IC<sub>95%</sub> [-0,9 ; -0,1]) ;
- Aucune différence concernant les hémorragies majeures et saignements non majeurs cliniquement pertinents chez les patients pédiatriques et adultes traités par rivaroxaban par rapport au groupe traitement standard ;

#### 8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de XARELTO (rivaroxaban) (version 12.4 du 03 novembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Hémorragies
<b>Risques importants potentiels</b>	- Toxicité embryo-foetale - Erreurs médicamenteuses liées à la reconstitution de la suspension buvable et au dosage de la forme pharmaceutique 1 mg/mL de granulés pour suspension buvable
<b>Informations manquantes</b>	- Patients avec une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) - Patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs systémiques du CYP 3A4 et P-gp autre que les azolés anti-mycotiques (ex : kétokonazole) et inhibiteurs de la protéase (ex : ritonavir) - Traitement pro-coagulant curatif en cas d'excès de saignements - Grossesse ou allaitement chez la femme - Patients avec une fibrillation atriale (FA) et une valve cardiaque prothétique - Traitement de longue durée avec rivaroxaban pour le traitement des TVP, EP, prévention AVC en FA et SCA en « vraie-vie » - Patients avec des pathologies hépatiques significatives (insuffisance hépatique sévère/Child Pugh C)

Le PGR de XARELTO (rivaroxaban) prévoit la mise en place d'une étude de tolérance PASS pour étudier l'utilisation et la tolérance de XARELTO (rivaroxaban) en suspension buvable chez des enfants âgés de moins de 2 ans.

### 8.4.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les deux derniers PSURs chez l'adulte, couvrant la période du 16 septembre 2018 au 15 septembre 2020. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté et aucune mesure de minimisation du risque n'a été prise au cours de ces deux PSUR.

### 8.4.4 Données issues du RCP relatives à la population pédiatrique

#### ► 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

« Comme pour tout traitement anticoagulant, une surveillance clinique est recommandée pendant toute la durée du traitement.

L'administration du rivaroxaban ne peut être déterminée de manière fiable dans les populations de patients suivantes où elle n'a pas été étudiée. Elle n'est donc pas recommandée chez les enfants de moins de 6 mois qui :

- Sont nés à moins de 37 semaines de gestation, ou
- Pèsent moins de 2,6 kg, ou
- Ont reçu moins de 10 jours d'alimentation orale.

#### Risque hémorragique

Comme avec les autres anticoagulants, les patients traités par Xarelto doivent être surveillés étroitement à la recherche de tout signe de saignement. Xarelto doit être utilisé avec prudence dans les situations présentant un risque hémorragique accru. Le traitement par Xarelto doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Plusieurs sous-groupes de patients, comme détaillés ci-dessous, présentent un risque majoré de saignement. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de complications hémorragiques et d'anémie après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

Toute chute inexplicquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement

Bien que le traitement par rivaroxaban ne nécessite pas de surveillance biologique de routine, la mesure des concentrations plasmatiques de rivaroxaban à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés peut être utile dans des situations exceptionnelles pour lesquelles la connaissance de l'exposition au rivaroxaban peut aider à la décision clinique, comme dans le cas d'un surdosage ou d'une intervention chirurgicale en urgence (voir rubriques 5.1 et 5.2)

Il y a peu de données chez les enfants avec des thromboses des veines et des sinus cérébraux ayant une infection du SNC (voir rubrique 5.1). Le risque de saignement doit être évalué attentivement avant et pendant le traitement par le rivaroxaban. »



#### ► 4.8 Effets indésirables

« L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents repose sur les données de sécurité issues de deux études de phase II et d'une étude de phase III ouvertes, contrôlées par un comparateur actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats obtenus quant à la sécurité étaient généralement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âges pédiatriques. **Globalement, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par rivaroxaban était semblable à celui observé dans la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âges, bien que l'évaluation soit limitée par le faible nombre de patients.**

**Chez les patients pédiatriques, le mal de tête (très fréquent, 16,7 %), la fièvre (très fréquent, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquent, 11,2 %), les vomissements (très fréquent, 10,7 %), la tachycardie (fréquent, 1,5 %), l'augmentation de la bilirubine (fréquent, 1,5 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquent, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes.** Comme dans la population adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après l'apparition de leurs premières règles. La thrombocytopénie telle qu'observée pendant la période post-marketing dans la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques menées en pédiatrie. Les effets indésirables médicamenteux observés chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée. »

#### 8.4.5 Données d'utilisation

Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable (rivaroxaban) a été octroyée par l'ANSM le 22 décembre 2020 dans la même indication que celle de l'AMM.

A la date de l'avis, 2 patients ont été inclus dans cette ATU.

## 08.5 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de XARELTO (rivaroxaban), en forme comprimé et en solution buvable, dans l'extension d'indication du traitement des ETEV et de la prévention de leurs récurrences dans la population pédiatrique repose essentiellement sur une étude de phase III (EINSTEIN Junior) descriptive contrôlée versus traitement anticoagulant standard.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte descriptive, réalisée pour comparer les résultats observés chez l'enfant après 3 mois de traitement dans l'étude EINSTEIN-Junior à ceux observés chez l'adulte dans les EINSTEIN-TVP et EINSTEIN-PE. Compte-tenu de ses limites méthodologiques, les résultats sont considérés à titre exploratoire.

#### ► Efficacité

L'étude EINSTEIN Junior, descriptive, randomisée (2:1), en ouvert, a évalué l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban par rapport à un traitement anticoagulant standard chez 500 enfants et adolescents (de la naissance à 18 ans) atteints d'une maladie thrombo-embolique veineuse aiguë confirmée (large éventail de sous-types de MTEV), et prétraités pendant au moins 5 jours par un traitement anticoagulant parentéral (HBPM, HNF ou fondaparinux).

Après le traitement anticoagulant initial, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du rivaroxaban sous forme de comprimés ou de solution buvable, à des doses ajustées selon le poids corporel, soit un traitement standard laissé au choix de l'investigateur (HNF, HBPM, fondaparinux ou AVK). La randomisation était stratifiée selon le groupe d'âge et le type d'événement thrombo-embolique initial. Les enfants de moins de 6 mois devaient avoir un âge gestationnel d'au moins 37 semaines à la naissance, une alimentation orale/par sonde naso-gastrique/gastrique pendant au moins 10 jours, et un poids  $\geq 2,6$  kg.

L'étude comprenait une période principale de traitement de 3 mois ou d'un mois chez les enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'une thrombose liée à un cathéter veineux central. Le traitement de l'étude pouvait être arrêté à ce stade ou, à la discrétion de l'investigateur, poursuivi jusqu'à une durée totale de 12 mois (ou 3 mois chez les enfants âgés < 2 ans avec d'une thrombose liée à un cathéter veineux central).

Au total, l'étude a inclus 276 adolescents de 12 à 17 ans (55 %), 101 enfants de 6 à 11 ans (20 %), 69 enfants âgés de 2 à 5 ans (14 %), 36 enfants âgés de 6 mois à 1 an (6 %), et 18 enfants âgés de moins de 6 mois (5 %).

Les principaux épisodes d'EDEV index à l'inclusion étaient une thrombose des membres inférieurs (33 %), une thrombose d'une veine cérébrale ou d'un sinus (23 %), une thrombose liée à un cathéter veineux central (25 %) et une embolie pulmonaire (16 %). Leurs fréquences variaient selon le groupe d'âge des patients. La majorité des épisodes d'EDEV étaient symptomatiques (81 %), et provoqués par des facteurs de risque persistants, transitoires ou à la fois persistants et transitoires chez 438 enfants (88 %).

A noter que les enfants présentant une thrombose d'une veine cérébrale ou d'un sinus (23 %) sont surreprésentés et que les enfants présentant une thrombose liée à un cathéter veineux central (25 %) sont sous-représentés, par rapport à la proportion que l'on pourrait attendre dans la population générale.

Le traitement anticoagulant initial était principalement une HBPM (92 %) et/ou une HNF (24 %).

Après ce traitement, la majorité des patients randomisés dans le groupe traitement standard ont poursuivi leur traitement par héparine parentérale (65 %) ; 43 % ont eu un relai par AVK.

**Aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour cette étude. Les résultats sur l'ensemble des critères de jugement sont donc considérés comme descriptifs.** Tous les critères d'efficacité et de sécurité ont été évalués en aveugle par un comité indépendant centralisé.

L'incidence des récurrences des événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques à la fin de la période principale de traitement (critère principal d'efficacité) a été de 1,2% [0,4 ; 3,0] dans le groupe rivaroxaban et de 3,0% [1,2 ; 6,6] dans le groupe traitement standard. Aucune récurrence n'a été fatale.

Les résultats du critère secondaire et des autres critères d'efficacité à la fin de la période principale de traitement sont les suivants :

- Critère combinant récurrences symptomatiques et aggravation asymptomatique de la thrombose à l'imagerie : 1,5% dans le groupe rivaroxaban contre 3,6 % dans le groupe traitement standard
- Critère combinant récurrences symptomatiques et hémorragies majeures (bénéfice clinique net) : 1,2 % dans le groupe rivaroxaban contre 4,2 % dans le groupe traitement standard
- Critère combinant récurrences symptomatiques, aggravation asymptomatique et stabilisation de l'événement thrombotique à l'imagerie : 6,3 % dans le groupe rivaroxaban contre 11,5 % dans le groupe traitement standard
- Critère combinant récurrence symptomatique et autre thrombose cliniquement significative : 1,5 % dans le groupe rivaroxaban contre 3,6 % dans le groupe traitement standard
- Normalisation de l'événement thrombo-embolique à l'imagerie en l'absence de récurrence symptomatique : 38,2 % dans le groupe rivaroxaban versus 26,1 % dans le groupe traitement standard
- Embolie pulmonaire fatale ou non : 0,3 % dans le groupe rivaroxaban contre 0,6 % dans le groupe traitement standard

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude.

## ► Tolérance

Dans l'étude EINSTEIN-Junior, 64 % des enfants âgés ≥ 2 ans ont été traités pendant au moins 3 mois, 26 % pendant au moins 6 mois et 3 % pendant 12 mois.

Durant la période principale de l'étude, l'incidence du critère combinant une hémorragie majeure ou un saignement non majeur cliniquement (critère principal de tolérance) a été de 3,0 % dans le groupe rivaroxaban (10 patients, IC<sub>95%</sub> [1,6 ; 5,5]) et de 1,9 % dans le groupe traitement standard (3 patients, IC<sub>95%</sub> [0,5 ; 5,3]).

Il s'agissait d'un saignement majeur pour 2 patients du groupe traitement standard (intracrânien et pulmonaire), et d'un saignement non majeur cliniquement pertinent pour les 10 patients du groupe rivaroxaban (notamment gastro-intestinal) et 1 patient du groupe traitement standard (nasal).

Un saignement mineur a été observé chez 113 patients (34 %) du groupe rivaroxaban et chez 44 patients (27 %) du groupe traitement standard.

Des différences de fréquence des saignements ont été observées selon l'âge des patients dans le groupe rivaroxaban. La survenue d'un saignement a été plus fréquente chez les jeunes enfants (<2 ans) (36,1 %) et les adolescents (12 à < 18 ans) (41,1 %) que chez les enfants âgés entre 2 et 12 ans (24,8 %). Les saignements non majeurs cliniquement significatifs ont été plus fréquents chez les jeunes enfants (< 6 ans) (6,1 %) que chez les enfants et adolescents (1,6 %).

La fréquence des événements indésirables (EI) et des EI considérés comme liés au traitement a été plus élevée dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe traitement standard. Au cours de la période principale de traitement : 83 % des patients du groupe rivaroxaban contre 75 % dans le groupe traitement standard ont rapporté un EI, et respectivement 27 % contre 17 % un EI considéré comme lié au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, des épistaxis, des vomissements et des pyrexies.

Un EI grave a été rapporté chez 21 % des patients et un EI a entraîné l'arrêt du traitement chez 3 % des patients.

Deux patients sont décédés pendant l'étude (progression d'un cancer), tous étaient traités par rivaroxaban. Ils n'ont pas été jugés liés au traitement par l'investigateur.

Le RCP de XARELTO (rivaroxaban) indique que le profil de tolérance a été similaire entre la population pédiatrique atteints d'une MTEV aigue et la population adulte atteints d'une TVP/EP. Néanmoins, la proportion de sujets présentant un saignement était plus élevée dans la population pédiatrique que dans la population adulte, d'après l'étude EINSTEIN Junior.

Le PGR de XARELTO (rivaroxaban) prévoit la mise en place d'une étude de tolérance PASS pour étudier l'utilisation et la tolérance de XARELTO en suspension buvable chez des enfants âgés < 2 ans.

## ► Discussion

L'efficacité du rivaroxaban a été étayée dans une étude descriptive versus les traitements standards, en termes de traitement et de prévention des récurrences d'événement thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique (de la naissance à 18 ans) atteinte d'une MTEV aigue confirmée et prétraitée par une anticoagulation parentérale pendant au moins 5 jours.

Les saignements non majeurs cliniquement pertinents ont été plus fréquents dans le groupe rivaroxaban, tandis que les hémorragies majeures ont été moins fréquentes que dans le groupe traitement standard. Le profil de tolérance dans la population pédiatrique a été globalement similaire à celui dans la population adulte, avec cependant une fréquence de saignement plus élevée dans la population pédiatrique.

Le critère de jugement combinant les récurrences symptomatiques et les hémorragies majeures, utilisé pour estimer le bénéfice clinique net, est apparu favorable au rivaroxaban (1,2 % (IC<sub>95%</sub> [0,4 ; 3,0]) contre 4,2 % (IC<sub>95%</sub> [2,0 ; 8,4]).

La portée des résultats d'efficacité et de tolérance est limitée par les points suivants :

- Aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour l'étude ; les résultats de l'étude EINSTEIN-Junior sont donc à visée descriptive et ne permettent pas de tirer de conclusions entre les deux

groupes de traitement. Ainsi, il existe des incertitudes sur la non-infériorité de rivaroxaban par rapport au traitement anticoagulant standard, en particulier concernant la tolérance chez les enfants âgés < 2 ans ;

- La population de l'étude EINSTEIN-Junior était hétérogène, en particulier sur l'âge, la nature de l'épisode ETEV index et sa localisation ;
- Aucune donnée n'était disponible concernant la durée d'hospitalisation des patients ;
- Seul une faible proportion de patients a reçu des AVK (35 %) en relais du traitement initial de l'épisode index ;
- La mortalité n'a pas été étudiée dans l'étude EINSTEIN-Junior ; seule l'embolie pulmonaire fatale ou non mortelle a été incluse dans les critères d'efficacité ;
- L'absence de données concernant le contrôle de l'INR chez les patients du groupe traitement standard ayant eu un relai héparine/AVK ;
- Les données d'efficacité et de tolérance au-delà de 3 mois de traitement sont limitées dans la population pédiatrique. En effet, seulement 26 % des enfants ont été traités pendant au moins 6 mois et 3 % pendant 12 mois ;
- L'évaluation est limitée chez les enfants âgés de moins de 6 ans, et notamment ceux âgés de moins de 2 ans. En effet, 123 enfants de moins de 6 ans, dont 21 de moins de 2 ans ont été inclus dans l'étude. Seulement 3 enfants de moins de 2 ans ont été traités plus de 3 mois. Dans ce contexte, le PGR prévoit la mise en place d'une étude de tolérance PASS pour étudier l'utilisation et la tolérance de XARELTO (rivaroxaban) en suspension buvable chez des enfants âgés < 2 ans.

A noter que seulement 27 enfants (5,4 %) inclus dans l'étude EINSTEIN-Junior avaient une insuffisance rénale (CICr < 80 mL/min). Ainsi, le RCP précise que XARELTO (rivaroxaban) n'est pas recommandé chez les insuffisants rénaux.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de XARELTO (rivaroxaban) sur la morbi-mortalité.

La mise à disposition d'une forme en solution buvable adaptée à l'usage pédiatrique répond à un besoin de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez l'enfant. Un impact positif sur l'organisation des soins et la qualité de vie peut être attendu, du fait notamment de l'absence de nécessité de surveillance biologique spécifique contrairement aux AVK, et, bien que pour les enfants dont le poids est < 12 kg, la posologie de 3 prises par jour espacées de 8 heures de rivaroxaban peut entraîner une diminution de l'adhésion thérapeutique. Cependant, cet impact n'est à ce jour pas démontré.

**En conséquence, XARELTO (rivaroxaban) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.**

## 08.6 Programme d'études

### 8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Le PGR de XARELTO (rivaroxaban) prévoit la mise en place d'une étude de tolérance PASS pour étudier l'utilisation et la tolérance de XARELTO (rivaroxaban) en suspension buvable chez des enfants âgés < 2 ans. Le rapport final est attendu pour Q1 2025.

### 8.6.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

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 débuter 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 de XARELTO (rivaroxaban) dans la stratégie thérapeutique :**

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.

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.

Le RCP de XARELTO (rivaroxaban) doit être respecté. Le poids de l'enfant doit être surveillé et la dose régulièrement réévaluée afin de s'assurer du maintien de la dose thérapeutique.

Chez les enfants et les adolescents, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 3 mois (ou 1 mois chez les enfants de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter). Le traitement peut être prolongé jusqu'à 12 mois (ou 3 mois pour les enfants âgés de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter) si cela s'avère cliniquement nécessaire, excepté pour lequel le traitement peut être prolongé jusqu'à 3 mois maximum.

Le rapport bénéfices-risques d'une poursuite du traitement au-delà de 3 mois (ou 1 mois pour les enfants de moins de 2 ans présentant une thrombose liée au cathéter) doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque de récurrence de thrombose par rapport au risque de saignement éventuel.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 011.1 Service Médical Rendu

► La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► Les spécialités XARELTO (rivaroxaban) sont des médicaments curatifs des événements thromboemboliques veineux, et préventifs de leurs récurrences.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans cette indication.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► 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.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives actuellement disponibles,
- de la réponse partielle au besoin identifié du fait :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
  - de son impact supplémentaire attendu, mais non démontré, sur l'organisation des soins et la qualité de vie du patient, par la mise en place d'une formulation en solution buvable adaptée à la pédiatrie et d'un médicament par voie orale ne nécessitant pas suivi biologique,

XARELTO (rivaroxaban) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO (rivaroxaban) est important dans l'indication de l'AMM.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▸ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## **011.2** Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données d'efficacité du rivaroxaban issues d'une étude versus les traitements standards (laissés au choix de l'investigateur), sur la réduction des événements thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique prétraitée par une anticoagulation parentérale pendant au moins 5 jours, dont l'interprétation ne peut être que descriptive (EINSTEIN-Junior), dans la mesure où l'étude ne comprenait aucune hypothèse statistique formulée ni aucun calcul d'effectif,
- l'absence de données robustes sur la morbidité,
- l'absence de données sur la mortalité,
- le profil de tolérance dans la population pédiatrique globalement similaire à celui de la population adulte,
- des incertitudes sur son efficacité, sa tolérance et son utilisation à plus long terme en pratique courante, et chez des enfants âgés de moins de 6 ans,

et malgré :

- l'intérêt potentiel de disposer de médicament avec une formulation adaptée à la pédiatrie et ne nécessitant pas de contrôle biologique pour le suivi du traitement, sur la qualité de vie des patients et le parcours de soins, bien que non démontré,

la Commission considère que XARELTO (rivaroxaban) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des événements thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique après au moins 5 jours d'une anticoagulation parentérale initiale.

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.

## **011.3** Population cible

La population cible de XARELTO correspond aux enfants et adolescents (de la naissance à 18 ans) atteints des événements thromboemboliques veineux (EDEV).

Selon les données de l'INSEE publiées en janvier 2020, le nombre de patients âgés de 0 à 17 ans révolus est de 13,689 millions en France.

D'après les recommandations de l'ESC 2019<sup>18</sup>, l'estimation de l'incidence des événements thromboemboliques est comprise entre 0,14 et 0,49 pour 10 000 dans la population pédiatrique.

Après extrapolation à la population française âgés de 0 à 17 ans, et malgré les limites de cette estimation on peut estimer le nombre d'enfants atteints d'un événement thromboembolique entre 192 et 671 chaque année.

**La population cible des enfants atteints d'EDEV peut être estimée entre 200 et 700 patients par an.**

---

<sup>18</sup> Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020 ;41(4):543-603

### ► Conditionnements

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

La mise à disposition d'une forme en solution buvable adaptée à l'usage pédiatrique répond à un besoin de disposer de formes galéniques adaptées à l'administration chez l'enfant.

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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.

### ► Demandes de données

Compte tenu du risque de mésusage et d'hémorragie, la Commission souhaite la mise en place d'une cohorte descriptive d'utilisation des patients pédiatriques traités par XARELTO (rivaroxaban) en France, dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités (notamment l'âge, le poids) et de la maladie thromboembolique veineuse (notamment le type de thrombose, les traitements antérieurs),
- l'évolution clinique des patients et les conditions d'utilisations du rivaroxaban en pratique courante de soins (posologie, adhérence au traitement, durée de traitement),
- la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt ou de poursuite de traitement),
- la tolérance (notamment le risque hémorragique).

La Commission souhaite que l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance soit réalisée au regard du diagnostic initial de maladie thromboembolique veineuse.

**La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.**



Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 11 février 2021 Date d'examen : 19 mai 2021 Date d'adoption : 2 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable</u> 1 flacon en verre de 100 mL (2,625g) avec fermeture de sécurité enfant + 2 seringues bleues de 1 mL + 1 seringue de 50 mL + 1 adaptateur (Enfants de moins de 4 kg) (CIP : 34009 302 198 5 0) 1 flacon en verre de 250 mL (5,25g) avec fermeture de sécurité enfant + 2 seringues bleues de 5 mL + 1 seringue de 100 mL + 1 adaptateur (Enfants de 4 kg et plus) (CIP : 34009 302 198 6 7)  <u>XARELTO 15 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 219 226 8 4) 100 plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 581 416 7 6)  <u>XARELTO 20 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 219 230 5 6) 100 plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 581 419 6 6)
Demandeur	BAYER HEALTHCARE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17), exceptés pour les présentations en boîte de 100 comprimés pelliculés Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : <u>XARELTO 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé</u> : - prévention des AVC/ES en cas de FANV chez l'adulte : 9 décembre 2011 - traitement des TVP et prévention des récurrences chez l'adulte : 9 décembre 2011 - traitement des EP et prévention des récurrences chez l'adulte : 15 novembre 2012 - <b>Extension dans le traitement des TVP/EP et prévention des récurrences dans la population pédiatrique : 21 janvier 2021</b>  <u>XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension</u> : 21 janvier 2021  XARELTO fait l'objet d'un PGR européen (version 13.1) : une étude de surveillance post-commercialisation est prévue chez l'enfant < 2 ans.
Condition de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU de cohorte pour XARELTO en suspension buvable, octroyée par l'ANSM le 22 décembre 2020
Code ATC	B01AF01

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire