

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Rivaroxaban****XARELTO 1 mg/ml****granulés pour suspension buvable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour
une indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 15 septembre 2021**→ **Maladie : Cardiovasculaire**→ **Secteur : Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « **Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE V) et prévention des récurrences sous forme d'ETE V**, 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 ».

Sommaire

01	Contexte	3
02	Indication	3
03	Posologie	3
04	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique	4
04.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
04.2	Existence de traitements appropriés	5
04.3	Mise en œuvre du traitement	7
04.4	Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité	8
04.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
05	Conclusions de la Commission	12
06	Recommandations de la Commission	13
07	Informations administratives et réglementaires	13

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable (rivaroxaban) dans l'indication « 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable (rivaroxaban) fait l'objet d'une ATU de cohorte dans cette même indication depuis le 22 décembre 2020, avec une décision valable pendant 1 an. D'après les données fournies par le laboratoire, à la date du 23 juillet 2021, 14 patients ont été inclus dans ce programme.

Il a obtenu une AMM par procédure centralisée dans l'indication « 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 » le 21 janvier 2021.

Dans son avis du 2 juin 2021, la Commission de la Transparence avait rendu un avis favorable à l'inscription de XARELTO (rivaroxaban) en solution buvable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM, avec un service médical rendu important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

02 INDICATION

▮ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

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).*

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 APPRECIATION DES CRITERES PREVUS A L'ARTICLE L.5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

04.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

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 coagulation¹ (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 enfants², 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.

La MTEV est donc une pathologie rare, grave, pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou altérer la qualité de vie des enfants par ses importantes séquelles (syndrome post-thrombotique).

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare et pouvant être grave et/ou invalidante.

¹ 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.

² 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.

04.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique^{3,4}

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 atteints d'une MTEV confirmée hémodynamiquement stables, un traitement initial par un anticoagulant parentéral (héparine de bas poids moléculaire - HBPM, héparine non fractionnée - HNF) est recommandé avec une mise en place rapide. 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.

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 cependant un besoin médical à disposer de médicaments efficaces, bien tolérés sur le plan hémorragique, et mieux adaptés aux spécificités de l'usage pédiatrique (voie d'administration et simplification du suivi).

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

4.2.2.1 Médicaments

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**.

Parmi les anticoagulants oraux directs (AOD), deux ont une AMM dans la MTEV en pédiatrie, XARELTO (rivaroxaban), depuis janvier 2021, dont XARELTO 1 mg/mL granulé pour suspension

³ 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.

⁴ 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.

buvable qui est l'objet de la présente demande et PRADAXA (dabigatran) depuis janvier 2021 mais qui n'a pas sollicité le remboursement dans cette indication, que ce soit pour la forme comprimé ou pour la forme solution buvable.

4.2.2.2 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
COUMADINE (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
SINTROM MINI SINTROM (acénocoumarol) <i>Merus Labs Luxco</i>	Non (AVK)	Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.	24 janvier 2018 Réévaluation	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, bien qu'utilisées hors AMM, elles sont 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.

4.2.2.3 *Comparateurs non médicamenteux*

Sans objet.

► **Conclusion**

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à XARELTO (rivaroxaban) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

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 suspension buvable par le biais d'une ATU nominative.

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.

Un second AOD est autorisé depuis janvier 2021 dans la même indication : PRADAXA (dabigatran) sous forme comprimé et solution buvable. Cependant, il ne peut être retenu comme un traitement approprié du fait que :

- la présentation sous forme de solution buvable **n'est pas disponible** en France,
- la présentation sous forme de comprimé est à ce jour commercialisée mais **non remboursée** dans la population pédiatrique (non-sollicitation du remboursement par le laboratoire dans cette indication).

Ainsi, ces alternatives thérapeutiques ne sont pas considérées comme des traitements appropriés dans la mesure où XARELTO (rivaroxaban), par sa formulation en solution buvable adaptée à l'usage pédiatrique, suggère une amélioration de la qualité de vie des patients.

► **Conclusion**

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

04.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est rare et pouvant être grave et/ou invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

04.4 Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité

XARELTO (rivaroxaban) a obtenu le 21/01/2021, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

04.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Compte tenu de son impact potentiel sur la qualité de vie et le parcours de soins (formulation adaptée à la population pédiatrique, absence de contrôle biologique régulier par rapport aux alternatives disponibles), XARELTO (rivaroxaban) représente une nouvelle modalité susceptible d'apporter un changement substantiel (mais restant à démontrer) dans la prise en charge des événements thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique après une anticoagulation parentérale d'au moins 5 jours.

4.5.2 Données disponibles

L'évaluation du bénéfice et de la tolérance de XARELTO (rivaroxaban) en solution buvable dans le traitement des ETEV et de la prévention de leurs récurrences dans la population pédiatrique repose sur :

- Une étude de phase III (EINSTEIN Junior) descriptive contrôlée versus traitement anticoagulant standard ;
- Une comparaison indirecte descriptive comparant 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.

XARELTO (rivaroxaban) a fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique complet, comprenant également des études de phase I et II.

4.5.2.1 Efficacité

► Etude EINSTEIN Junior

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 thromboembolique 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'ETEV 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'ETEV 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.

► Comparaison indirecte

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 EINSTEINPE.

Les critères d'évaluation étaient :

- les récurrences thrombo-emboliques symptomatiques,
- un critère combinant récurrences 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.

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 pertinent 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.

4.5.2.2 Tolérance

► Etude EINSTEIN-Junior

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, IC95% [1,6 ; 5,5]) et de 1,9 % dans le groupe traitement standard (3 patients, IC95% [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 (< 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. Ces décès n'ont pas été jugés liés au traitement par l'investigateur.

► 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 (IC95% [-4,6 ; -0,1]) chez les enfants et de -0,5 (IC95% [-0,9 ; -0,1]) chez les adultes ;
- 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.

4.5.3 Plan de développement

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.

4.5.4 Conclusion

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 aiguë 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 % (IC95% [0,4 ; 3,0] contre 4,2 % (IC95% [2,0 ; 8,4]).

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. Toutefois et même si les données d'efficacité du rivaroxaban ne sont à interpréter que de manière descriptive dans la mesure où l'étude ne comprenait aucune hypothèse statistique formulée ni aucun calcul d'effectif, la Commission prend en compte la spécificité au développement en pédiatrie pour évaluer le caractère adapté du plan de développement.

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.

Critères présumant le caractère innovant	<ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="checkbox"/> Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux sujets en termes de qualité de vie et de parcours de soins.<input checked="" type="checkbox"/> En prenant en compte la spécificité au développement en pédiatrie, le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient<input checked="" type="checkbox"/> Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance
---	---

Au regard des critères satisfaits, XARELTO (rivaroxaban) est susceptible d'être innovant.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

- ▮ La spécialité est destinée à traiter une maladie rare et pouvant être grave et/ou invalidante.
- ▮ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ▮ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ▮ XARELTO (rivaroxaban), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de XARELTO (rivaroxaban) dans l'indication considérée.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative : 31/08/2021 Date d'examen/d'adoption : 15/09/2021
Parties prenantes (dont associations de sujets et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>XARELTO 1 mg/mL, granulés pour suspension buvable</u> B/ 1 flacon de 100 mL (CIP : 34009 302 198 5 0) B/ 1 flacon de 250 mL (CIP : 34009 302 198 6 7)
Demandeur	BAYER HEALTHCARE SAS
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 21 janvier 2021
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	B01AF01