

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

apixaban

ELIQUIS 2,5 et 5 mg,

comprimé pelliculé

Extension d'indication

ELIQUIS 0,15 mg,

granulés en gélules à ouvrir

ELIQUIS 0,5, 1,5 et 2 mg,

granulés enrobés en sachet

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 23 avril 2025

- Événements thromboemboliques veineux (ETEVE)
- Adolescent / Enfant / Nourrisson
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM : « Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) et prévention de la récurrence d'ETEVE chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans »****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Dans la prise en charge des événements thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique, la spécialité ELIQUIS (apixaban) représente une nouvelle option thérapeutique indiquée à partir de l'âge de 28 jours et en relai d'un traitement anticoagulant initial par voie parentérale d'au moins 5 jours

Le RCP d'ELIQUIS (apixaban) 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. La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie.

La Commission 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. Comme avec tout anticoagulant, les patients traités par apixaban doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il n'existe pour l'instant pas d'agent de réversion spécifique disponible en cas de surdosage.

	On ne dispose pas à ce jour de donnée clinique permettant de situer l'apixaban par rapport au rivaroxaban, et les données de l'étude CV185325 suggérant une efficacité similaire à celle d'une anticoagulation standard par héparine et/ou AVK mais un risque plus élevé d'hémorragies mineures sont d'un trop faible niveau de preuve pour permettre toute conclusion. A noter que les dernières recommandations issues de sociétés savantes concernant la prise en charge des ETEV de l'enfant ont été publiées antérieurement à l'octroi de l'AMM de ces deux AOD. La Commission souligne néanmoins l'utilité de la mise à disposition de ce second AOD chez les enfants d'un poids inférieur à 12 kg du fait d'une administration en 2 prises quotidiennes en comparaison au rivaroxaban qui s'administre en 3 prises (toutes les 8 heures). Chez les enfants d'un poids supérieur à 30kg, le rivaroxaban présente quant à lui l'avantage d'une seule prise quotidienne.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Prenant en compte : – les données d'efficacité d'apixaban en population pédiatrique, issues principalement d'une étude clinique dont l'interprétation ne peut être que descriptive dans la mesure où aucune hypothèse statistique n'a été formulée, qui suggèrent une efficacité similaire à celle des traitements anticoagulants standards par héparine et/ou AVK dans le traitement des événements thromboemboliques veineux et la prévention de leur récurrence, – les données de tolérance issues de cette étude, qui ne permettent pas d'exclure un risque de saignements mineurs plus élevé que sous traitement anticoagulant standard par héparine et/ou AVK, – le niveau de preuve de ces résultats qui reste limité, – le profil de tolérance globalement similaire à celui de la population adulte, – l'absence de données comparatives versus XARELTO (rivaroxaban), 1^{er} AOD mis à disposition en France dans cette indication (comparaison directe non attendue compte tenu de leur développement concomitant), – les incertitudes sur son efficacité, sa tolérance et son utilisation à plus long terme en pratique courante, notamment chez les enfants les plus jeunes peu nombreux dans l'étude pivot, la Commission considère que ELIQUIS (apixaban) 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.
Population cible	La population cible est estimée entre 200 et 700 patients.
Demande de données	Compte tenu du risque de mésusage et d'hémorragie, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation des patients pédiatriques traités par ELIQUIS (apixaban) 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 de l'apixaban 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.

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 d'ELIQUIS (apixaban) pour la population pédiatrique de moins de 12 ans, avec une éducation thérapeutique spécifique réalisée par une équipe pluridisciplinaire.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Rappel des données disponibles chez l'adulte dans le traitement et la prévention des récurrences d'ETEV	12
3.3 Synthèse des données d'efficacité issues de l'étude pédiatrique CV185325	15
3.4 Profil de tolérance	22
3.4.1 Données issues de l'étude CV185325	22
3.4.2 Données issues du RCP	25
3.4.3 Données issues du PGR	25
3.5 Modification du parcours de soins	25
3.6 Programme d'études	26
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	29
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	29
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	30
5.3 Service Médical Rendu	31
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	31
5.5 Population cible	32
5.6 Demande de données	32
5.7 Autres recommandations de la Commission	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication pour les présentations en comprimés pelliculés dosées à 2,5 mg et 5 mg. Inscription pour les présentations en granulés en gélules à ouvrir dosées à 0,15 mg et en granulés enrobés en sachet dosées à 0,5 mg, 1,5mg et 2 mg.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention de la récurrence d'ETEV chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	apixaban (code ATC : B01AF02) Extension d'indication : ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) aluminium PVC PVDC de 20 comprimé(s) (CIP : 34009 419 455 0 2) – Listes sécurité sociale et collectivités – plaquette(s) thermoformée(s) aluminium PVC PVDC de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 419 456 7 0) – Listes sécurité sociale et collectivités – 60 plaquette(s) thermoformée(s) aluminium PVC PVDC de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 419 457 3 1) – Liste collectivités ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) aluminium PVC PVDC de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 267 841 0 2) – Listes sécurité sociale et collectivités – 100 plaquette(s) thermoformée(s) aluminium PVC PVDC de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 583 807 3 0) – Liste collectivités Inscription : ELIQUIS 0,15 mg, granulés en gélules à ouvrir – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 gélule(s) (CIP : 34009 303 019 7 5) – Listes sécurité sociale et collectivités ELIQUIS 0,5 mg, granulés enrobés en sachet – 28 sachet(s) aluminium avec fermeture de sécurité (CIP : 34009 303 019 8 2) – Listes sécurité sociale et collectivités ELIQUIS 1,5 mg, granulés enrobés en sachet – 28 sachet(s) aluminium avec fermeture de sécurité (CIP : 34009 303 019 9 9) – Listes sécurité sociale et collectivités ELIQUIS 2 mg, granulés enrobés en sachet – 28 sachet(s) aluminium avec fermeture de sécurité (CIP : 34009 303 020 0 2) – Listes sécurité sociale et collectivités
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Bristol-Myers Squibb (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 18/05/2011 dans la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (comprimés à 2,5 mg) chez les patients adultes. Date des rectificatifs et teneur : – 19/11/2012 : extension d'indication dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) en cas de

	fibrillation atriale non valvulaire (FANV) (comprimés à 2,5 mg et 5 mg) chez les patients adultes, – 28/07/2014 : extension d'indication dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de leurs récurrences (comprimés à 2,5 et 5 mg) chez les patients adultes, – 26/07/2024 : extension d'indication dans le traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention de la récurrence d'ETEV chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans. Spécificités : ELIQUIS (apixaban) est soumis à un PGR (version 21.3). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par apixaban chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans doit être instauré à l'issue d'un traitement anticoagulant initial par voie parentérale d'au moins 5 jours. Il repose sur un schéma posologique défini par palier en fonction du poids. La dose devra être ajustée en fonction du palier de poids au fur et à mesure de la progression du traitement, selon les tableaux posologiques décrits dans le RCP. Sur la base des recommandations de traitement des ETEV dans la population pédiatrique, la durée du traitement global doit être personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement et du risque d'hémorragie. <i>Relais de traitement</i> Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à ELIQUIS (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément. Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par ELIQUIS doit débuter dès que l'INR (<i>international normalised ratio</i>) est < 2. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antithrombotique, inhibiteur direct du facteur Xa.
Mécanisme d'action	L'apixaban est un inhibiteur oral puissant, réversible, direct et hautement sélectif du site actif du facteur Xa. L'apixaban ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique. L'apixaban inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. L'apixaban n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, l'apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus. L'efficacité antithrombotique de l'apixaban dans la prévention des thromboses veineuse et artérielle à des doses préservant une hémostase a été démontrée dans des études précliniques menées sur des modèles animaux.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aucune indication en pédiatrie pour ELIQUIS (apixaban) n'est actuellement approuvée aux Etats-Unis. – ELIQUIS (apixaban) n'est actuellement pris en charge dans aucun pays Européen dans la population pédiatrique.

Autres indications de l'AMM	ELIQUIS (apixaban) en comprimés pelliculés est également indiqué chez l'adulte dans les indications suivantes : – ELIQUIS 2,5mg : • Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. – ELIQUIS 2,5mg et 5mg : • Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge $\geq$ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq$ II). • Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4. du RCP pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instable).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué ELIQUIS (apixaban) comprimés pelliculés, uniquement chez l'adulte, dans les indications suivantes : – « Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR IV par rapport à l'énoxaparine (Avis de réévaluation du 24/01/2018) – « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge $\geq$ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq$ II) » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR IV par rapport à la warfarine (Avis de réévaluation du 24/01/2018) – « Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4. du RCP pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instable). » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis de réévaluation du 24/01/2018)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 23 avril 2025. – Contributions de parties prenantes : Non. – Expertise externe : Oui.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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. Elle s'exprime sous deux formes cliniques : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP).

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).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les causes des événements thromboemboliques veineux (ETEV) 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).

Les groupes d'âge les plus fréquemment touchés par les ETEV sont les nouveau-nés et jeunes nourrissons jusqu'à 6 mois, en raison des particularités de l'hémostase à cet âge, de l'influence d'événements obstétricaux (pré-éclampsie, pathologies vasculaires placentaires...) ou néonataux (anoxo-ischémie, infections ...), des soins prolongés en néonatalogie (ponctions veineuses, poses de cathéter central...) ; ainsi que les adolescents avec le rôle des hormones sexuelles et des contraceptifs oraux.

La localisation des ETEV 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.

Épidémiologie

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.

2.2 Prise en charge actuelle

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

- Traiter l'événement thromboembolique veineux et prévenir les récives 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 préserver le capital veineux central chez les enfants atteints d'une maladie chronique.

À ce jour, la prise en charge des thromboses veineuses chez l'enfant s'appuie principalement sur trois publications de référence issues des années 2010, émanant respectivement de la British Society for Haematology (Chalmers 2011)³, de l'American College of Chest Physicians (Monagle 2012)⁴ et de l'American Society of Hematology (Monagle 2018)⁵. Néanmoins, le niveau de preuve reste

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 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.

³ Chalmers E et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. Br J Haematol. 2011.

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.

⁵ 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.

globalement faible, ces recommandations reposant en grande partie sur des études menées chez l'adulte et sur l'avis d'experts.

A noter que ces recommandations, dont les plus récentes datent de 2018, ne positionnent pas les anticoagulants d'action direct (AOD) qui ont obtenu une AMM postérieurement à leurs publications. Elles évoquent la possibilité de les utiliser notamment chez les adolescents (même positionnement que les HBPM) mais déconseillent leur utilisation en néonatalogie en l'absence de données.

Selon ces recommandations, 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), qui constitue actuellement le traitement de référence, ou une héparine non fractionnée (HNF par voie SC ou IV) qui est avant tout utilisée dans des contextes chirurgicaux. 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 (HBPM, HNF) ne disposent pas d'une AMM pour un usage pédiatrique dans le traitement des ETEV, à l'exception de la daltéparine (non remboursée)⁶. Les AVK ont quant à eux une AMM pour toutes les tranches d'âge. Néanmoins l'utilisation de ces traitements, recommandés pour la poursuite du traitement anticoagulant (HBPM, AVK), est peu 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). A noter que seule la spécialité WARFARINE 1 mg/mL (AVK) est disponible en présentation adaptée aux jeunes enfants (suspension buvable) mais uniquement par le biais d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).

A noter également que les héparines et les AVK disposent à ce jour d'un agent de réversion.

Concernant les AOD, deux ont une AMM dans la MTEV en pédiatrie depuis janvier 2021 : XARELTO (rivaroxaban), évalué par la CT le 2 juin 2021⁷ et remboursé à ce jour, et PRADAXA (dabigatran), non remboursé⁸. Contrairement aux AVK, les AOD ne nécessitent pas de surveillance de l'anticoagulation

⁶ La spécialité FRAGMINE (daltéparine) a obtenu l'AMM en 2022 dans l'indication « AMM pour le traitement de la MTEV symptomatique chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois et plus », mais le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription dans cette indication.

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à l'extension d'indication pédiatrique de XARELTO (rivaroxaban) du 02 juin 2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19134_XARELTO_PIC_INS_AvisDef_CT19134_EPI734.pdf

⁸ Le laboratoire exploitant PRADAXA (dabigatran) n'a pas sollicité le remboursement dans cette indication « Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention des récurrences d'ETE chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans », que ce soit pour la forme comprimé ou pour la forme solution buvable. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3478094/fr/pradaxa-dabigatran-etexilate-traitement-des-evenements-thromboemboliques-veineux-etev-pediatrique

en routine ni de contrôle biologique. Néanmoins on ne dispose à ce jour pas d'antidote spécifique pour XARELTO (rivaroxaban), le seul AOD disponible en présentations adaptées et remboursé en France dans cette indication.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ELIQUIS (apixaban) sont les traitements utilisés chez les enfants et les adolescents âgés de 28 jours à moins de 18 ans pour le traitement des ETEV et la prévention de leur récurrence.

A noter que selon le RCP, le traitement par ELIQUIS (apixaban) dans cette indication doit être instauré à l'issue d'un traitement anticoagulant initial par voie parentérale d'au moins 5 jours.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
AOD				
XARELTO, comprimés et granulés pour suspension buvable (rivaroxaban) Bayer Healthcare SAS	Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention de leurs récurrences dans la population pédiatrique, après au moins 5 jours d'une anticoagulation initiale par voie parentérale.	02/06/2021 (El pédiatrique)	Important	ASMR V dans la stratégie
PRADAXA, granulés enrobés (dabigatran) Boehringer Ingelheim	Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention des récurrences d'ETEV chez les patients pédiatriques à partir du moment où l'enfant est capable d'avaler des aliments mous et jusqu'à moins de 18 ans.	Inscription non sollicitée par le laboratoire (AMM obtenue en 2021)		
AVK				
COUMADINE, comprimé sécable (warfarine) Bristol-Myers Squibb	Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.	24/01/2018 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie
SINTROM et MINI SINTROM, comprimé quadrisécable (acénocoumarol) Merus Labs Luxco	Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.			
HBPM				
FRAGMINE, solution injectable en seringue pré-remplie (daltéparine) Pfizer	Traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) symptomatique chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois et plus.	Inscription non sollicitée par le laboratoire (AMM obtenue en 2022)		

La spécialité WARFARINE 1 mg/mL (warfarine), suspension buvable, n'a pas d'AMM en France mais elle est disponible par le biais d'une AAC et peut donc être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

Les autres HBPM que la daltéparine peuvent être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents d'ELIQUIS (apixaban) dans la mesure où elles sont utilisées en pratique hors AMM et recommandées dans cette indication pédiatrique⁹ :

- LOVENOX (énoxaparine) – Laboratoire SANOFI-AVENTIS
- FRAXIPARINE (nadroparine) – Laboratoire ASPEN
- INNOHEP (tinzaparine) – Laboratoire LEO PHARMA

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- Les héparines non fractionnées (HNF) et ARIXTRA (fondaparinux), du fait qu'ils ne sont pas autorisés dans la population pédiatrique ni recommandés pour une utilisation au-delà du traitement initial, et qu'ELIQUIS (apixaban) n'est indiqué qu'à l'issue d'un traitement anticoagulant initial par voie parentérale d'au moins 5 jours (cf. RCP).
- PREVISCAN (fluindione), car il est désormais réservé au renouvellement chez les patients équilibrés ; il n'est plus autorisé en instauration de traitement (avis de renouvellement d'inscription de PREVISCAN du 20 février 2019¹⁰).

A noter que XARELTO (rivaroxaban), qui a obtenu son extension d'indication européenne dans la population pédiatrique pour le traitement et la prévention des récurrences des ETEV le 21/01/2021, n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de ELIQUIS (apixaban) (date de début d'inclusion : 22/11/2015).

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical pour le traitement de la MTEV et la prévention des récurrences dans la population pédiatrique est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces pour diminuer la morbi-mortalité, mieux tolérés en particulier sur le plan hémorragique, tout en étant adaptés à l'usage pédiatrique (en particulier pour les plus jeunes).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ELIQUIS (apixaban) repose essentiellement sur les résultats de l'analyse intermédiaire d'une étude clinique (étude CV185325, NCT02464969, intégrée dans un plan d'investigation pédiatrique PIP02), dite « descriptive », comparative versus traitement standard, randomisée, en

⁹ D'après la rubrique 4.2 posologies du RCP des différentes HBPM, leur sécurité d'emploi et leur efficacité n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Pour information, l'ensemble des HBPM ont un SMR important dans les indications de l'AMM chez l'adulte.

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif au renouvellement de l'inscription de PREVISCAN (fluindione) du 20 février 2019. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - PREVISCAN \(fluindione\)](#)

ouvert, multicentrique¹¹, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'apixaban dans la population pédiatrique (AMM chez les patients âgés de 28 jours à moins de 18 ans) nécessitant une anticoagulation pour le traitement d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Le laboratoire a également fourni deux autres études pédiatriques (CV185155 (NCT02369653)¹² et CV185362 (NCT02981472)¹³, intégrées dans un 1^{er} plan d'investigation pédiatrique PIP01, qui ne seront pas détaillées dans cet avis car elles ont évalué l'apixaban dans une autre indication que celle faisant l'objet de la présente demande, à savoir la prévention primaire des ETEV (indication non autorisée à ce jour)¹⁴. A noter que les données issues de ces deux études ont été considérées par l'EMA comme des études support pour l'octroi de l'AMM dans l'indication concernée par la demande d'inscription.

Les spécialités ELIQUIS (apixaban) ont fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique complet, comprenant également des études préliminaires et des analyses PK/PD préalables pour la détermination de la dose, qui ne seront pas détaillées dans cet avis.

Outre les données des études pédiatriques, l'extension de l'indication aux patients pédiatriques repose également sur une extrapolation des résultats obtenus chez les adultes. Les principales données déjà disponibles chez l'adulte dans cette même indication seront donc rappelées ci-après.

3.2 Rappel des données disponibles chez l'adulte dans le traitement et la prévention des récurrences d'ETEV

ELIQUIS (apixaban) a déjà été évalué par la CT dans le traitement et la prévention secondaire des ETEV chez l'adulte¹⁵, qui a rendu un avis favorable à son inscription dans cette indication. L'évaluation d'ELIQUIS (apixaban) chez l'adulte reposait essentiellement sur les données issues des études suivantes :

- **AMPLIFY**¹⁶, étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus énoxaparine ou warfarine, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine ou l'énoxaparine après 6 mois de traitement sur l'incidence des ETEV ou des décès liés aux ETEV,
- et de son étude d'extension AMPLIFY-EXT¹⁷.

¹¹ Dont 4 centres en France n'ayant inclus aucun patient

¹² O'Brien SH et al. Apixaban versus no anticoagulation for the prevention of venous thromboembolism in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia or lymphoma (PREVAPIX-ALL): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Haematol. 2024.

¹³ Payne RM et al. Apixaban for Prevention of Thromboembolism in Pediatric Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2023.

¹⁴ Etudes conduites chez des enfants nouvellement diagnostiqués d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un lymphome lymphoblastique à cellules T ou B en phase d'induction de chimiothérapie (CV185155) et atteints de maladie cardiaque congénitale ou de cardiopathie congénitale ou acquise (CV185362).

Ces deux études avaient déjà été versées auprès de l'EMA dans le cadre d'une précédente variation de type II en 2023, sans faire l'objet d'une extension d'indication et les modifications du RCP relatives à cette variation ont par la suite été examinées et prises en compte par la CT sans qu'elles ne fassent l'objet d'un avis.

¹⁵ [HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 01/04/2015 relatif à l'inscription d'ELIQUIS \(apixaban\) dans cette indication.](#)
[HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 15/06/2022 relatif à la réévaluation d'ELIQUIS \(apixaban\) dans cette indication.](#)

¹⁶ Agnelli, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism (AMPLIFY). N Engl J Med. 2013.

¹⁷ Agnelli, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism (AMPLIFY-EXT). New England Journal of Medicine. 2013.

Etudes AMPLIFY et AMPLIFY-EXT (extrait de l'avis CT du 01/04/2015)

« Dans l'essai randomisé en double aveugle AMPLIFY (n=5 395), l'apixaban a été non-inférieur (mais pas supérieur) au traitement standard énoxaparine/warfarine sur le critère de jugement principal de l'incidence des ETEV récurrents et symptomatiques (TVP non fatales ou EP non fatales) ou décès lié aux ETEV après 6 mois de traitement dans la population de l'analyse principale $RR= 0,84$ [IC 95% 0,60 ; 1,18], incluant majoritairement des patients avec un ETEV incident en l'absence de facteur de risque de récurrence (89,8%). Il est à noter que les résultats sur les critères secondaires composites reflétant le bénéfice clinique net, semblent favorables à l'apixaban.

En comparaison aux autres études comparant les AOD à l'énoxaparine/warfarine, la borne de non-infériorité choisie pour l'analyse principale (1,8) a été plus stricte et l'efficacité du comparateur a été semblable. A noter que le temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) moyen (60,9%) observé dans cette étude était comparable à celui observé dans ces études : 57,7% EINSTEINDVT, 60% RECOVER et 62,7% EISTEIN-PE.

Bien que l'étude AMPLIFY ait combiné des patients atteints d'une TVP et d'une EP et que ces derniers étaient relativement beaucoup moins nombreux, la démonstration de non-infériorité semble robuste, quel que soit le type d'ETEV.

Il faut noter cependant qu'un taux élevé d'écarts significatifs au protocole a été observé dans cette étude (59,2%) dont 59,6% dans le groupe apixaban et 58,8% dans le groupe énoxaparine/warfarine. Dans la grande majorité des cas (58,8%), les patients ont utilisé des médicaments interdits par le protocole (58,8% versus 57,8%) dont la plupart peuvent avoir un impact sur l'effet des traitements à l'étude. Le laboratoire précise qu'un maximum de 5,8% des patients du groupe ELIQUIS et 7% du groupe énoxaparine/warfarine auraient fait l'objet de déviations importantes au protocole pour les traitements concomitants interdits après revue clinique. L'administration de doses trop faibles ou excessives d'énoxaparine a été aussi relativement fréquente (~7,5%).

L'impact de ces écarts sur les résultats de l'étude est néanmoins difficile à interpréter, d'autant plus que les sujets concernés n'ont pas été exclus de la population *per-protocole*. De ce fait, une diminution de la sensibilité de l'analyse de non-infériorité ne peut être écartée.

Par ailleurs, bien qu'aucune interaction dans les sous-groupes évalués n'ait pas été mise en évidence, la robustesse de la démonstration de non-infériorité apparaît faible dans certaines d'entre eux : patients ≥ 65 ans, avec insuffisance rénale modérée à sévère, un cancer actif, par exemple. Toutefois, ces analyses ne permettent pas de conclure car elles peuvent manquer de puissance.

L'essai randomisé en aveugle à trois bras parallèles AMPLIFY-EXT a inclus 2 482 patients ayant eu une première récurrence symptomatique de MTEV (majoritairement idiopathique) et ayant été traités pendant 6 à 12 mois par un traitement anticoagulant pour cet événement et n'ayant pas présenté de rechute documentée pendant cette période.

Cette étude a conclu à la supériorité de l'apixaban 2,5 et 5 mg par rapport à un placebo en termes du critère composite basé sur l'incidence à 12 mois d'ETEV symptomatiques récidivants (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de décès toutes causes. La réduction absolue des risques (RAR) a été de 7,79% IC95% [5,26 ; 10,32] pour apixaban 2,5 mg et de 7,40% IC95% [4,82 ; 9,97] pour apixaban 5 mg. Le RR a été de 0,33 IC95% [0,22 ; 0,48] pour l'apixaban 2,5 mg et de 0,36 IC95% [0,25 ; 0,53] $p<0,0001$. Aussi, le dosage de 5 mg d'apixaban ne semble pas être plus efficace que le dosage de 2,5 mg.

A noter que le critère secondaire composite d'ETEV récidivant, décès lié à un ETEV, décès d'origine CV ou hémorragie majeure, représentant le bénéfice net, semble favorable à l'apixaban quel que soit le dosage.

Risque hémorragique

Dans l'étude AMPLIFY il a été prévu de rechercher la supériorité de l'apixaban en termes de l'incidence des hémorragies majeures après 6 mois de traitement dans le cadre de la méthode hiérarchique séquentielle. Sur ce critère, l'apixaban permettait une réduction statistiquement significative versus énoxaparine/warfarine dans la population de l'analyse principale RAR = 1,13 % IC95% [0,56 % ; 1,70 %], RR = 0,31 ; IC95% [0,17 ; 0,54] ; $p < 0,0001$.

Il convient de remarquer que l'incidence des hémorragies dans cette étude semble dépendre de l'administration d'héparines avant les traitements d'étude, l'évidence d'un risque hémorragique inférieur avec ELIQUIS apparaissant robuste uniquement chez les patients ayant reçu plus de 12 heures de traitement avec HNF ou HBPM dans ce contexte.

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, le risque d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes (NMCP) après 12 mois de traitement (précédés d'un traitement initial de 6 à 12 mois) ne semble pas plus élevé avec les deux dosages d'apixaban par rapport au placebo. Cela n'a pas été le cas du critère combinant les hémorragies de tout type, qui semblent plus élevées avec le dosage de 5 mg d'apixaban. De ce fait, la dose retenue pour le traitement à long terme avec apixaban a été de 2,5 mg.

En revanche, des événements autres que les hémorragies ont été peu fréquents. Le profil de tolérance global de l'apixaban dans les études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT semble cohérent avec les études précédentes.

Transposabilité des résultats

Les patients inclus dans AMPLIFY et AMPLIFY-EXT ayant une moyenne d'âge moins élevée, un poids moyen plus important et une clairance de la créatinine plus élevée que ceux attendus en pratique réelle ; la transposabilité des résultats à une population plus âgée et/ou à fonction rénale altérée n'est pas assurée. De plus, 85,9% des patients randomisés dans AMPLIFY ayant reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux avant la randomisation pour le traitement de l'ETEV index, les résultats du groupe apixaban sont en réalité ceux de l'apixaban précédé d'une héparine ou de fondaparinux. La transposabilité des résultats à une population de patients ne recevant que de l'apixaban n'est pas assurée.

Des données dans les conditions réelles d'utilisation de l'apixaban sont nécessaires du fait notamment de l'absence d'antidote (en cas de nécessité d'interruption rapide de l'effet anticoagulant) et de surveillance de l'hémostase.

A noter qu'une augmentation du risque hémorragique chez les patients à haut risque (<60 kg, insuffisance rénale légère à modérée, ≥ 75 ans) ne peut pas être exclue du fait à la fois de leur faible représentativité dans l'étude et du faible nombre d'événements dans les sous-groupes correspondants.

Le choix du placebo en tant que comparateur dans l'étude AMPLIFY-EXT, bien que justifié sur le plan éthique (principe d'équipoise clinique respecté), ne permet pas de positionner l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants oraux dans la prévention à long terme des récidives. D'autant plus que les patients à faible risque hémorragique comme ceux inclus dans l'étude peuvent bénéficier de l'administration d'AVK.

Il convient de remarquer que l'incidence d'hémorragies majeures ou NMCP dans le groupe placebo de l'étude AMPLIFY-EXT (2,66%) a été plus élevée que dans l'étude EINSTEIN-EXT (1,2%) qui a évalué le rivaroxaban dans le traitement à long-terme des ETEV avec un plan expérimentale semblable.

Enfin, les résultats sont difficilement transposables aux patients atteints d'un cancer du fait de leur faible représentativité dans l'étude. »

3.3 Synthèse des données d'efficacité issues de l'étude pédiatrique CV185325

Objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude¹⁸ descriptive, comparative en bras parallèles versus traitement standard, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'apixaban chez des patients pédiatriques nécessitant une anticoagulation pour le traitement d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

L'étude a débuté le 22 novembre 2015 (1er patient inclus) et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 25 mars 2022¹⁹. **L'étude est aujourd'hui terminée (date d'arrêt : 30 avril 2024), arrêtée prématurément à la suite de difficultés de recrutement de patients nouveau-nés²⁰.**

Schéma de l'étude et traitements reçus

L'étude comprenait plusieurs périodes :

- **Une période de sélection (pré-randomisation)**, au cours de laquelle ont été sélectionnés les patients présentant un ETEV confirmé par imagerie, âgés de la naissance à 18 ans et pesant au moins 2,6 kg :
 - Et relevant d'une anticoagulation d'une durée d'au moins 12 semaines, sauf chez les patients âgés de moins de 2 ans chez lesquels la durée prévue de traitement devait être comprise entre 6 et 12 semaines,
 - Et avoir été traités, avant la randomisation, par un traitement anticoagulant standard durant au moins 5 jours et jusqu'à 14 pour les nouveau-nés jusqu'à 28 jours ; ceux âgés de 28 jours à 18 ans pouvaient recevoir un traitement anticoagulant standard jusqu'à 14 jours avant la randomisation.

Les patients à risque élevé d'hémorragie ou avec des antécédents de saignement intracrânien dans les 3 mois précédant la randomisation ne pouvaient pas être inclus.

- **Une période principale de traitement (post-randomisation)** : un total de 217 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :
 - **Groupe apixaban (n = 145)** : apixaban deux fois par jour par voie orale, dont la dose dépendait de l'âge et du poids du patient. La durée de traitement était de :
 - 12 semaines pour les patients ≥ 2 ans (groupes d'âge 1 et 2),
 - 6 à 12 semaines pour les patients < 2 ans (groupes d'âge 3 et 4).
 - **Groupe traitement standard (n = 72)** : HNF, HBPM ou AVK, laissé au choix de l'investigateur et administré selon les pratiques locales et les recommandations. En cas de relais par AVK, le traitement initial pouvait être arrêté uniquement si l'INR était ≥ 2 .²¹ Les durées de traitement dépendaient du traitement utilisé et de l'âge du patient. (Cf. Tableau 2)

¹⁸ Etude de phase IV (II ou III selon la réglementation locale)

¹⁹ A noter que XARELTO (rivaroxaban) qui a obtenu son AMM dans la population pédiatrique le 21/01/2021 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude CV185325 d'ELIQUIS (apixaban) (date de début d'inclusion : 22/11/2015) compte tenu d'un développement concomitant.

²⁰ Un rapport final, incluant toutes les données disponibles pour l'ensemble des cohortes de l'étude dont la cohorte de nouveau-nés (naissance à 28 jours), a été soumis à l'EMA en septembre 2024 dans le cadre d'une procédure, toujours en cours d'évaluation, suivant l'article 46 du règlement (CE) n° 1901/2006. Celui-ci n'a pas été fourni par le laboratoire car il n'inclut pas de nouvelles données autres que celles chez 11 nouveau-nés < 28 jours supplémentaires non concernés par l'extension d'indication faisant l'objet du présent avis.

²¹ Suite à un amendement (amendement 6 du 6 septembre 2019), pour les patients âgés de moins de 2 ans, le traitement standard a été limité aux héparines (HNF ou HBPM) et pour les patients âgés de plus de 2 ans, soit aux héparines (HNF ou HBPM) soit aux AVK.

L'inclusion a été progressive, en débutant par les patients les plus âgés. Ainsi, les patients inclus ont été randomisés successivement par groupe d'âge :

- Groupe d'âge 1 : 12 ans à < 18 ans,
- Groupe d'âge 2 : 2 ans à < 12 ans,
- Groupe d'âge 3 : 28 jours à < 2 ans,
- Groupe d'âge 4²² : de la naissance à 27 jours.

La taille de l'échantillon prévue pour chaque groupe d'âge était de 30 patients ou plus.

Tableau 2 : Durées de traitement du groupe traitement standard

Traitement	Dose	Voie	Durée de traitement
Antivitamine K (AVK)	Traitement standard selon les pratiques locales et les recommandations	Orale	≥ 2 ans : 12 semaines < 2 ans : 6 à 12 semaines
Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)		Sous-cutanée	≥ 2 ans : 12 semaines < 2 ans : 6 à 12 semaines
Héparine non-fractionnée (HNF)		Intraveineuse	Ou jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2 avec un AVK

- Une **période de traitement d'extension optionnelle** par apixaban de 6 à 12 semaines était prévue pour les patients des groupes d'âge 1, 2 et 3, randomisés dans le groupe apixaban et ayant reçu 12 semaines de traitement.

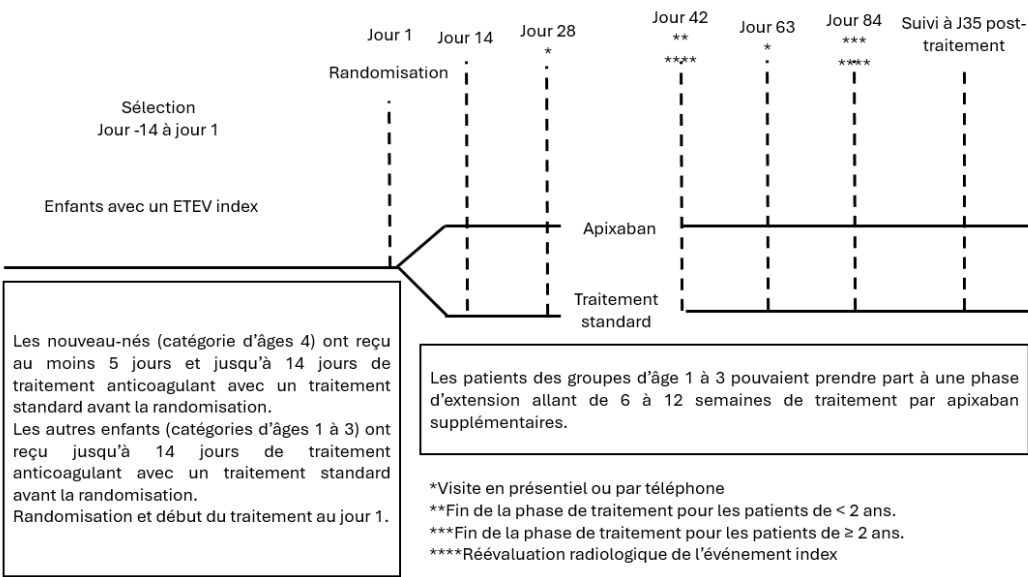


Figure 1. Schéma de l'étude CV185325

Durant la phase principale de l'étude, la durée moyenne de traitement était de 79,6 jours dans le groupe apixaban et de 75,2 jours dans le groupe traitement standard, avec une durée maximale de 93 jours dans le groupe 28 jours à < 2 ans, 97 jours dans le groupe 2-12 ans et 114 jours dans le groupe

²² A noter qu'une sous-analyse pharmacocinétique était prévue à partir des données chez les premiers patients nouveau-nés afin de confirmer le schéma posologique d'apixaban chez ces patients.

12-18 ans. La majorité des patients de l'étude (91,6 %) a participé à l'étude pendant une durée de plus de 43 jours (soit environ 6 semaines, la durée minimale requise dans le protocole).

Pour les patients ayant poursuivi l'apixaban dans la phase d'extension (n=53), la durée totale moyenne a été de 159 jours (max : 176).

Population de l'étude

Les ETEV index incluaient, sans y être limités, les TVP, les EP, les thromboses sino-veineuses cérébrales (TSVC), les thromboses de la veine rénale, les thromboses de la veine porte, les thromboses liées à un cathéter et les thromboses splanchniques, symptomatiques ou non.

Parmi les 217 patients randomisés (145 dans le groupe apixaban et 72 dans le groupe traitement standard) :

- **214 (98,6%) ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude** (143 (98,6%) dans le groupe apixaban et 71 (98,6%) dans le groupe traitement standard),
- **194 (89,4%) ont terminé la période principale de traitement** (131 (90,3%) dans le groupe apixaban et 63 (87,5%) dans le groupe traitement standard),
- **23 (10,6%) patients ont arrêté le traitement prématurément** avant la fin de la période principale de traitement (14 (9,7%) dans le groupe apixaban et 9 (12,5%) dans le groupe traitement standard) pour les raisons suivantes :
 - 6 pour événement indésirable (tous dans le groupe apixaban), dont 1 patient ayant présenté un EI avant l'initiation de l'apixaban (non inclus dans l'analyse de la tolérance).
 - 2 décès (1 dans chaque groupe),
 - 15 pour autres motifs : 3 perdus de vue (tous dans le groupe apixaban), 4 retraits de consentement (tous dans le groupe traitement standard), 1 absence de réponse aux critères d'éligibilité au cours de l'étude (dans le groupe traitement standard), 2 absences de réponse aux critères d'inclusion (1 dans chaque groupe) et 5 pour autres raisons (3 dans le groupe apixaban et 2 dans le groupe traitement standard).

Enfin, 55 (25,3%) patients sont entrés dans la période de traitement d'extension optionnelle par apixaban : 53 patients (36,6%) du groupe apixaban et 2 (2,8%) du groupe traitement standard).

La disposition des patients par groupe d'âge est résumée dans le tableau suivant :

	Groupe apixaban (N=145)	Groupe traitement standard (N=72)	Total (N=217)
Groupe d'âge 1 : 12 ans – < 18 ans			
Patients randomisés, N	91	46	137
Patients traités, n (%)	91 (100,0)	45 (97,8)	136 (99,3)
Patients ayant terminé la période de traitement, n (%)	85 (93,4)	40 (87,0)	125 (91,2)
Patients entrés dans la période d'extension, n (%)	41 (45,1)	2 (4,3)	43 (31,4)
Groupe d'âge 2 : 2 ans – < 12 ans			
Patients randomisés, N	30	14	44
Patients traités, n (%)	29 (96,7)	14 (100,0)	43 (97,7)
Patients ayant terminé la période de traitement, n (%)	26 (86,7)	11 (78,6)	37 (84,1)
Patients entrés dans la période d'extension, n (%)	10 (33,3)	0	10 (22,7)
Groupe d'âge 3 : 28 jours – < 2 ans			
Patients randomisés, N	22	10	32

Patients traités, n (%)	21 (95,5)	10 (100)	31 (96,9)
Patients ayant terminé la période de traitement, n (%)	19 (86,4)	10 (100,0)	29 (90,6)
Patients entrés dans la période d'extension, n (%)	2 (9,1)	0	2 (6,3)
Groupe d'âge 4 : < 28 jours			
Patients randomisés, N	2	2	4
Patients traités, n (%)	2 (100)	2 (100)	4 (100)
Patients ayant terminé la période de traitement, n (%)	1 (50,0)	2 (100,0)	3 (75,0)
Patients entrés dans la période d'extension, n (%)	0	0	0

Concernant les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion, 57,6% étaient des femmes, l'âge médian était de 14,5 ans (min-max : 0,04 – 18,0) avec 63,1% des patients > 12 ans. Les principales caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes de traitement et au sein de chaque groupe d'âge.

La répartition des types d'ETEV était sensiblement différente entre les 2 groupes de traitement, et tous n'ont pas été confirmés par le comité de revue indépendant (CRI) (cf. Tableau 3 et Tableau 4). On peut notamment noter que :

- **Selon l'investigateur**, l'ETEV était plus fréquemment une TVP et moins souvent un ETEV autre que TVP/EP dans le groupe apixaban. Seule 1 thrombose liée à un cathéter a été rapportée, chez un nouveau-né de moins de 28 jours.
- **Après réexamen des résultats d'imagerie par un CRI, celui-ci a conclu à l'absence d'ETEV pour 12,0% des patients inclus**, plus fréquemment dans le groupe apixaban que dans le groupe traitement standard (13,8% versus 8,3%), et a un « événement indéterminé/non diagnostiqué »²³ pour 4,6% des patients, plus fréquemment dans le groupe apixaban également (6,2% versus 1,4%).

A noter que le laboratoire n'a pas été en mesure de fournir le pourcentage des ETEV index asymptomatiques.

Tableau 3 : Caractéristiques de l'ETEV index à l'inclusions selon l'investigateur

Caractéristiques de l'ETEV index à l'inclusions selon l'investigateur, n (%)	Groupe apixaban (N=145)	Groupe traitement standard (N=72)	Total (N=217)
Thrombose veineuse profonde	79 (54,5)	31 (43,1)	110 (50,7)
TVP des membres supérieurs (incluant la veine cave supérieure)	26 (17,9)	13 (18,1)	39 (18,0)
TVP des membres inférieurs (incluant la veine cave inférieure)	53 (36,6)	18 (25,0)	71 (32,7)
Embolie pulmonaire	37 (25,5)	16 (22,2)	53 (24,4)
Autres ETEV	42 (29,0)	26 (36,1)	68 (31,3)
Thrombose sino-veineuse cérébrale	11 (7,6)	8 (11,1)	19 (8,8)
Thrombose veineuse rénale	1 (0,7)	1 (1,4)	2 (0,9)
Thrombose veineuse portale/splanchnique	3 (2,1)	1 (1,4)	4 (1,8)

²³ Présence d'un thrombus, mais impossibilité de déterminer si la présence était due à une mauvaise qualité d'image ou à une imagerie incomplète.

Thrombose intracardiaque	9 (6,2)	2 (2,8)	11 (5,1)
Autre	18 (12,4)	15 (20,8)	33 (15,2)
Thrombose liée à un cathéter	1 (0,7)	0	1 (0,5)

Tableau 4 : Caractéristiques de l'ETEV index à l'inclusions après confirmation par un CRI

Caractéristiques de l'ETEV index à l'inclusions après confirmation par un CRI, n (%)	Groupe apixaban (N=145)	Groupe traitement standard (N=72)	Total (N=217)
Thrombose veineuse profonde	76 (52,4)	41 (56,9)	117 (53,9)
TVP des membres supérieurs (incluant la veine cave supérieure)	33 (22,8)	25 (34,7)	58 (26,7)
TVP des membres inférieurs (incluant la veine cave inférieure)	43 (29,7)	16 (22,2)	59 (27,2)
Embolie pulmonaire	30 (20,7)	13 (18,1)	43 (19,8)
Autre ETEV	23 (15,9)	11 (15,3)	34 (15,7)
Thrombose sino-veineuse cérébrale	9 (6,2)	7 (9,7)	16 (7,4)
Thrombose veineuse rénale	0	1 (1,4)	1 (0,5)
Thrombose veineuse portale/splanchnique	2 (1,4)	0	2 (0,9)
Thrombose intracardiaque	9 (6,2)	2 (2,8)	11 (5,1)
Autre	3 (2,1)	1 (1,4)	4 (1,8)
Négatif	20 (13,8)	6 (8,3)	26 (12,0)
Non-déterminé/non-diagnostiqué²⁴	9 (6,2)	1 (1,4)	10 (4,6)

Concernant le traitement anticoagulant reçu avant inclusion pour les 214 patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude :

- 88,3% (189) des patients avaient reçu au moins un traitement anticoagulant initial : 128 (89,5%) dans le groupe apixaban et 61 (85,9%) dans le groupe traitement standard,
- soit près de 12% des patients qui n'en avaient pas reçu.

Les traitements anticoagulants initiaux étaient similaires entre les 2 groupes de traitement :

- HBPM : 83,2% des patients dans le groupe apixaban et 83,1% dans le groupe traitement standard,
- HNF : respectivement 35,7% et 35,2%,
- AVK (warfarine) : respectivement 3,5% (n=5) et aucun patient.

Dans le groupe apixaban, la durée médiane du traitement anticoagulant initial était de 4 jours (en moyenne 4,8 jours) avec 43,4% des patients traités au moins 5 jours.

Concernant le traitement reçu post-randomisation dans le groupe traitement standard, parmi les 69 patients des groupes d'âge 1 à 3 (population AMM) ayant reçu au moins une dose du traitement, les traitements les plus fréquemment administrés étaient les HBPM (81,1%) et les AVK (30,4%). Les traitements reçus par groupe d'âge sont résumés dans le tableau ci-après.

²⁴ Présence d'un thrombus, mais impossibilité de déterminer si la présence était due à une mauvaise qualité d'image ou à un défaut de diagnostic.

Tableau 5 : Traitement reçu après randomisation dans le groupe traitement standard chez les patients des groupes d'âge 1 à 3 ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude

Traitement reçu après randomisation dans le groupe traitement standard, n (%)	Groupe 3 (28 j à < 2 ans) N=10	Groupe 2 (2 à < 12 ans) N=14	Groupe 1 (12 à < 18 ans) N=45	Groupe 1 à 3 (28 jours – < 18 ans) N=69
Inhibiteurs du facteur XI	0	0	2 (4,4)	2 (2,9)
HBPM	6 (60,0)	6 (42,9)	44 (97,8)	56 (81,2)
HNF	1 (10,0)	1 (7,1)	3 (6,7)	5 (7,2)
AVK	4 (40,0)	4 (28,6)	13 (28,9)	21 (30,4)

Critères de jugement

Le critère de jugement principal d'efficacité était composite, combinant :

- Récidives d'ETEV symptomatiques et asymptomatiques confirmés par imagerie (progression contiguë ou nouveau thrombus non-contigu) et incluant, sans s'y limiter, la TVP, l'EP et l'embolie paradoxale,
- Mortalité liée à un ETEV.

Les critères de jugement secondaires d'efficacité sans contrôle du risque alpha incluait :

- Mortalité toutes causes,
- Etat de l'ETEV index (inchangé, régression, résolution),

Le critère de jugement principal de tolérance était également composite, combinant :

- Hémorragies majeures,²⁵
- Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes.²⁶

Méthode d'analyse des résultats

Aucune hypothèse prédéfinie ni test statistique n'a été prévu au protocole pour l'ensemble des critères de jugement. Ainsi, tous les résultats sont descriptifs.

Les analyses d'efficacité ont été menées dans la population FAS définie comme l'ensemble des patients randomisés. La population de tolérance était définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

²⁵ Une hémorragie majeure était définie comme une hémorragie répondant à un ou plusieurs des critères de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* suivants :

- Hémorragie fatale,
- Hémorragie cliniquement manifeste associée à une diminution de l'hémoglobine d'au moins 20 g/L (2 g/dL) sur une période de 24 heures,
- Hémorragie rétro-péritonéale, pulmonaire, intracrânienne ou impliquant le système nerveux central,
- Hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale dans une salle d'opération (y compris la radiologie d'intervention).

²⁶ Une hémorragie non majeure cliniquement pertinente était définie comme un saignement qui répond à l'un ou aux deux des critères de l'*ISTH* :

- Saignement pour lequel un produit sanguin était administré et qui n'était pas directement imputable à l'état pathologique sous-jacent du patient,
- Saignement qui nécessite une intervention médicale ou chirurgicale pour rétablir l'hémostase, ailleurs que dans une salle d'opération.

Résultats sur le critère de jugement principal d'efficacité (évalué par le CRI)

Sur la période de traitement principale, l'incidence des récurrences d'ETEV a été de 2,8 % (n=4/145) dans le groupe apixaban et de 2,8 % également (n=2/72) dans le groupe traitement standard. Aucun décès lié à un ETEV n'a été observé (cf. Tableau 6).

Dans le groupe apixaban, les récurrences d'ETEV sont survenues chez 1 (1,1%) patient du groupe d'âge 1 et 3 (10%) du groupe d'âge 2 (aucun chez les patients de moins de 2 ans). A noter que pour 1 des 4 patients du groupe apixaban ayant présenté une récurrence d'ETEV (groupe d'âge 1), l'événement s'est produit avant l'administration de la 1^{ère} dose.

Dans le groupe traitement standard, les récurrences d'ETEV sont survenues chez 2 (4,3%) patients du groupe d'âge 1 (aucun chez les patients de moins de 28 jours).

Tableau 6 : Résultats du critère de jugement principal (population FAS)

	Groupe apixaban (N = 145)	Groupe traitement standard (N = 72)
Récurrences d'ETEV symptomatiques et asymptomatiques et mortalité liée à un ETEV		
Patients ayant présenté un événement, n (%)	4 (2,8)	2 (2,8)
IC95%	[0,8 ; 7,1]	[0,2 ; 10,2]
Risque relatif (Apixaban vs traitement standard) [IC95%]	0,99 [0,2 ; 5,3]	

Aucun nouvel ETEV ni aucun décès lié à un ETEV n'a été rapporté au cours de la phase d'extension.

Résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité

Les résultats des principaux critères de jugement secondaires sont résumés dans le tableau ci-dessous. A noter que l'ETEV index était résolu à la fin de la période principale de traitement pour environ 52% des patients de chacun des groupes. Néanmoins, cette information n'était pas disponible pour davantage de patients du groupe apixaban (14,5% versus 9,7%).

Tableau 7 : Résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité sans gestion du risque alpha

Critères de jugement secondaire d'efficacité	Groupe apixaban (N = 145)	Groupe traitement standard (N = 72)
Récidive d'ETEV symptomatique ou asymptomatique		
n (%)	4 (2,8)	2 (2,8)
IC95%	[0,8 ; 7,1]	[0,2 ; 10,2]
Risque relatif [IC95%]	0,99 [0,2 ; 5,3]	
Nouvelle ou récidive de TVP, symptomatique ou asymptomatique		
n (%)	1 (0,7)	1 (1,4)
IC95%	[0,0 ; 4,2]	[0,0 ; 8,2]
Risque relatif [IC95%]	0,50 [0,0 ; 7,8]	
Nouvelle ou récidive d'EP, symptomatique ou asymptomatique		
n (%)	0	0
Nouvel ou récidive d'un autre ETEV que TVP et EP, symptomatique ou asymptomatique		
n (%)	3 (2,1)	1 (1,4)
IC95%	[0,4 ; 6,2]	[0,0 ; 8,2]

Risque relatif [IC95%]	1,49 [0,2 ; 14,1]	
Mortalité toutes causes		
n (%)	2 (1,4)	1 (1,4)
IC95%	[0,1 ; 5,2]	[0,0 ; 8,2]
Risque relatif [IC95%]	0,99 [0,1 ; 10,8]	
AVC		
n (%)	0	0
Etat de l'ETEV index à la fin de la phase principale de traitement		
Récidive-contiguë, n (%)	2 (1,4)	0
Récidive-nouvelle, n (%)	0	0
Inchangé, n (%)	7 (4,8)	7 (9,7)
Régression, n (%)	25 (17,2)	11 (15,3)
Résolution, n (%)	76 (52,4)	37 (51,4)
Indéterminé/non-diagnostiqué, n (%)	21 (14,5)	7 (9,7)
Information manquante	14 (9,7)	10 (7,1)

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude CV185325 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Données issues de l'étude CV185325

La population de tolérance a inclus les 214 patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude : 143 patients du groupe apixaban et 71 patients du groupe traitement standard.

La durée médiane de traitement au cours de la période principale de traitement a été de 84,00 jours (min – max : 1 ; 114) dans le groupe apixaban et 83,00 jours (min-max : 2 ; 96) dans le groupe traitement standard.

Pour les patients ayant poursuivi l'apixaban dans la phase d'extension (n=53), la durée totale moyenne a été de 159 jours (max : 176).

Résultats sur le critère de jugement principal de tolérance

Au cours de la période principale de traitement, 2 patients du groupe apixaban (1,4%) et 1 (1,4%) du groupe traitement standard ont présenté au moins une hémorragie non majeure cliniquement pertinente (risque relatif de 0,99 IC95% [0,1 ; 10,8]) :

- Groupe apixaban :
 - Un patient du groupe d'âge 1 (12 à < 18 ans) : épistaxis d'intensité légère (grade 1), non grave, résolu, que l'investigateur a considéré comme non lié au traitement.
 - Un patient du groupe d'âge 3 (28 j à < 2 ans) : hémorragie péricardique d'intensité modérée (grade 2), non grave, résolu, que l'investigateur a considéré comme non lié au traitement.
- Groupe traitement standard : un patient du groupe d'âge 1 a présenté un hématome d'intensité modérée, non grave, résolu, que l'investigateur a considéré comme étant lié au traitement.

Aucune hémorragie majeure n'a été observée au cours de l'étude.

Les hémorragies de tout type ont été observées plus fréquemment dans le groupe apixaban que sous traitement standard, notamment en raison d'une incidence plus élevée de saignements mineurs (35,7% versus 29,6%).

Les résultats des critères de jugement secondaires de tolérance sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Résultats sur les critères de jugement secondaires de tolérance

	Groupe apixaban (N = 143)	Groupe traitement standard (N = 71)
Hémorragie majeure		
n (%)	0	0
Hémorragie non majeure cliniquement pertinente		
n (%)	2 (1,4)	1 (1,4)
IC95%	[0,1 ; 5,3]	[0,0 ; 8,3]
Hémorragie mineure		
n (%)	51 (35,7)	21 (29,6)
IC95%	[28,3 ; 43,8]	[20,2 ; 41,1]
Toute hémorragie		
n (%)	52 (36,4)	21 (29,6)
IC95%	[28,9 ; 44,5]	[20,2 ; 41,1]

Au cours de la période d'extension par apixaban, chez les 53 patients du groupe apixaban ayant intégré cette période, aucun patient n'a présenté d'hémorragie majeure ni d'hémorragie non majeure cliniquement pertinente et 8 (15,1%) patients ont présenté au moins un événement hémorragique mineurs.

Tolérance générale

Au total, 183 (85,5%) patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) : 124 (86,7%) dans le groupe apixaban et 59 (83,1%) dans le groupe standard de traitement.

Les EI les plus fréquents dans le groupe apixaban (signalés chez $\geq 10\%$ des patients) étaient les céphalées (17,5%), les épistaxis (16,8%), les vomissements (12,6%) et les saignements menstruels abondants (11,9%). Les EI les plus fréquents dans le groupe traitement standard (signalés chez $\geq 10\%$ des patients) étaient les ecchymoses au site d'injection (16,9%), les contusions (14,1%), les céphalées (15,5%) et les épistaxis (19,7%).

Les EI les plus fréquents pour lesquels une différence de risque a été observée entre les 2 groupes de traitement ont été :

- Les ecchymoses au site d'injection (différence de -16,9% en faveur du groupe apixaban),
- Les hémorragies au site d'injection (différence de -5,6% en faveur du groupe apixaban),
- Les troubles abdominaux (différence de -5,6% en faveur du groupe apixaban),
- Les saignements menstruels abondants (différence de -7,7% en faveur du groupe traitement standard),
- Les toux (différence de -6,3% en faveur du groupe traitement standard),

- Les éruptions cutanées (différence de -3,5% en faveur du groupe traitement standard).

Les EI considérés liés au traitement les plus fréquents (signalés chez $\geq 5\%$ de patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement) ont été :

- Les ecchymoses au site d'injection : 0 (0,0%) patients dans le groupe apixaban et 8 (11,3%) patients dans le groupe traitement standard
- Les contusions : 3 (2,1%) et 8 (11,3%) patients respectivement,
- Les saignements menstruels abondants : 15 (10,5%) et 1 (1,4 %) patients respectivement,
- Les épistaxis : 15 (10,5%) patients dans le groupe apixaban et 7 (9,9%) patients dans le groupe traitement standard.

Concernant les EI graves, leur incidence a été similaire dans les 2 groupes de traitements (~22,5%).

Les EI graves les plus fréquents (signalés chez ≥ 2 patients) ont été :

- Les anémies drépanocytaires avec crise : 2 (1,4%) patients dans le groupe apixaban et 0 patient dans le groupe traitement standard,
- Les neutropénies fébriles : 1 (0,7%) et 2 (2,8%) patients respectivement,
- Les pyrexies : 3 (2,1%) et 1 (1,4%) patients respectivement,
- Les inflammations des muqueuses : 2 (1,4%) et 0 patients respectivement,
- Augmentation des ALAT : 2 (1,4 %) et 0 patients respectivement,
- Les thromboses des sinus veineux cérébraux : 2 (1,4%) et 0 patients respectivement,

Deux (1,4%) patients du groupe apixaban (vs 0 dans le groupe traitement standard) ont présentés un EI grave considéré lié au traitement :

- Une hématochézie survenue chez un patient du groupe d'âge 1, résolue au cours de l'étude,
- Une thrombose des sinus veineux cérébraux survenue chez un patient du groupe d'âge 2, non résolue et ayant entraînée l'arrêt du traitement et la sortie de l'étude.

Concernant les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et à la sortie de l'étude, 3 patients du groupe apixaban (0 dans le groupe standard de traitement) sont sortis de l'étude en raison d'un EI :

- Une thrombose des sinus veineux cérébraux survenue chez un patient du groupe d'âge 2, grave, considérée comme liée au traitement et non résolue au cours de l'étude,
- Un rhabdomyosarcome embryonnaire survenu chez un patient du groupe d'âge 2, grave, considéré comme non lié au traitement, et résolu avec des séquelles au cours de l'étude,
- Une bactériémie à pseudomonas survenue chez un patient du groupe d'âge 3, grave, considérée comme non liée au traitement et ayant entraîné le décès du patient.

A noter que 2 patients du groupe apixaban (aucun dans le groupe standard de traitement) ont arrêté le traitement en raison d'un EI mais ont continué le suivi. Ces EI ont été considérés non liés au traitement.

Quatre patients sont décédés au cours de l'étude, 3 dans le groupe apixaban et 1 dans le groupe traitement standard. Dans le groupe apixaban, les causes des décès ont été :

- Un syndrome de défaillance multiviscérale, une septicémie et une méningite survenus chez un patient du groupe d'âge 1. Ces EI n'ont pas été considérés comme liés au traitement,
- Une progression d'un rhabdomyosarcome embryonnaire sous-jacent chez un patient du groupe d'âge 2, considérée comme non liée au traitement,
- Une bactériémie à pseudomonas survenue chez un patient du groupe d'âge 3, considérée comme non liée au traitement.

Dans le groupe traitement standard, la raison du décès était une blessure par balle survenue chez un patient du groupe d'âge 1, considérée comme non liée au traitement.

3.4.2 Données issues du RCP

Le profil de tolérance de l'apixaban dans la population pédiatrique tel que présenté dans le RCP (cf. ci-après) repose principalement sur les données issues de l'étude CV185325, mais s'est également appuyé sur les données issues des deux études conduites en prévention primaire des ETEV (hors AMM) et sur une extrapolation des résultats obtenus chez les adultes.

« Dans la population pédiatrique, la sécurité de l'apixaban a été examinée dans 1 étude clinique de Phase I et dans 3 études cliniques de Phase II/III incluant 970 patients. Parmi ces patients, 568 ont reçu une ou plusieurs doses d'apixaban pour une exposition moyenne totale de 1, 24, 331 et 80 jours respectivement (cf. Rubrique 5.1 du RCP).

Globalement, le profil de sécurité de l'apixaban chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans était semblable à celui des adultes et était généralement cohérent dans tous les groupes d'âges pédiatriques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques étaient l'épistaxis et l'hémorragie vaginale anormale.

Chez les patients pédiatriques, l'épistaxis (très fréquent), l'hémorragie vaginale anormale (très fréquent), l'hypersensibilité et l'anaphylaxie (fréquent), le prurit (fréquent), l'hypotension (fréquent), l'hématochézie (fréquent), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (fréquent), l'alopécie (fréquent) et l'hémorragie postopératoire (fréquent) ont été rapportées plus fréquemment que chez les adultes traités par apixaban, mais avec des fréquences comparables à celles observées chez les patients pédiatriques du groupe recevant le traitement de référence ; la seule exception était l'hémorragie vaginale anormale, qui a été rapportée comme fréquente dans le bras recevant le traitement de référence. Dans tous les cas sauf un, des élévations des transaminases hépatiques ont été rapportées chez des patients pédiatriques recevant une chimiothérapie concomitante pour une tumeur maligne sous-jacente. »

3.4.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'ELIQUIS (apixaban) (version 21.3, 27/05/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Saignement
Risques importants potentiels	Lésion du foie Risque potentiel de saignement ou de thrombose en cas de surdosage ou de sous-dosage
Informations manquantes	Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale sévère

3.5 Modification du parcours de soins

Les options actuellement disponibles dans la prise en charge des ETEV dans la population pédiatrique sont les suivantes :

- Les AVK. Seule la spécialité WARFARINE 1 mg/mL (warfarine) est disponible en présentation adaptée aux jeunes enfants (suspension buvable), par le biais d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC). Les autres spécialités se présentent sous forme de comprimés.

- Les HBPM qui se présentent en seringue pré-remplie pour injection sous-cutanée.
- Le rivaroxaban, seul AOD disponible et remboursé en France, qui se présente sous forme de comprimés et de granulés pour suspension buvable.

L'utilisation des HBPM et AVK 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).

ELIQUIS (apixaban), un AOD comme le rivaroxaban, est quant à lui disponible sous forme de comprimés pelliculés et de granulés en gélules à ouvrir et enrobés en sachet. Comme pour XARELTO (rivaroxaban), ELIQUIS (apixaban) ne nécessite pas de surveillance de l'anticoagulation en routine ni de contrôle biologique. Néanmoins cette absence de monitoring biologique rend possible un sous-diagnostic de la non-adhésion thérapeutique. De plus, contrairement aux héparines et aux AVK qui disposent à ce jour d'un agent de réversion, on ne dispose à ce jour pas d'antidote spécifique pour les AOD.

Concernant la posologie, chez les enfants de < 12 kg XARELTO (rivaroxaban) s'administre 3 fois par jour (en fonction du poids corporel, avec des paliers de l'ordre de 0,1 mg pour les poids les plus faibles, à reconstituer et à prélever via une seringue graduée au 10^{ème} de mg près), tandis qu'ELIQUIS (apixaban) présente l'avantage de s'administrer en 2 fois par jour avec des paliers de doses plus importants (de l'ordre du 0,5 mg pour les poids les plus faibles avec des conditionnements plus adaptés aux doses à administrer²⁷). Chez les patients de 12 kg à 30kg, XARELTO (rivaroxaban) et ELIQUIS (apixaban) s'administrent en 2 prises par jour. Chez les patients > 30 kg, XARELTO (rivaroxaban) s'administre 1 fois par jour et ELIQUIS (apixaban) en 2 prises par jour.

3.6 Programme d'études

Le rapport final de l'étude CV185325 (gel de base en avril 2024) a été soumis à l'EMA en septembre 2024, conformément à la réglementation européenne, dans le cadre d'une procédure suivant l'article 46 du règlement (CE) n° 1901/2006. Cette procédure est toujours en cours. A noter que ce rapport, qui inclut toutes les données disponibles pour l'ensemble des cohortes de l'étude, n'inclut pas de nouvelles données dans la population faisant l'objet de la présente évaluation par rapport au rapport d'étude intermédiaire soumis dans le cadre de cette demande (les nouvelles données disponibles concernent uniquement la cohorte des nouveau-nés de moins de 28 jours).

4. Discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'ELIQUIS (apixaban) dans l'extension d'indication pédiatrique (AMM chez les patients âgés de 28 jours à moins de 18 ans) « traitement des ETEV et prévention de leurs récives » repose essentiellement sur les résultats intermédiaires d'une étude clinique descriptive, comparative versus traitement standard, randomisée (2 :1) en ouvert (étude CV185325) ayant inclus un total de 217 patients de la naissance à l'âge de 18 ans nécessitant un traitement anticoagulant pour le traitement initial d'un ETEV. Ces patients étaient répartis en 4 groupes selon leur âge :

- 137 patients dans la tranche d'âge 1 (de 12 ans < 18 ans),
- 44 patients dans la tranche d'âge 2 (de 2 ans à < 12 ans),
- 32 patients dans la tranche d'âge 3 (de 28 jours à < 2 ans),

²⁷ Granulés en gélules à ouvrir 0,15 mg pour les doses de 0,3 mg et granulés enrobés en sachet 0,5 mg, 1,5 mg, 2,0 mg pour les doses de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 3 mg...

- 4 patients dans la tranche d'âge 4 (de la naissance à moins de 28 jours).

La durée moyenne du traitement anticoagulant initial avant inclusion a été de 4,8 jours (possible jusqu'à 14 jours par le protocole), avec 43,4% des patients traités au moins 5 jours.

La durée de la période principale de traitement était de 6 à 12 semaines chez les patients < 2 ans et de 12 semaines chez les patients ≥ 2 ans. Les patients > 28 jours randomisés pour recevoir l'apixaban avaient la possibilité de poursuivre le traitement pendant 6 à 12 semaines supplémentaires dans une phase d'extension.

Le critère de jugement principal d'efficacité était un critère combinant les récurrences d'ETEV symptomatiques ou asymptomatiques confirmés par imagerie et les décès liés à un ETEV. Au cours de la période principale de traitement aucun décès lié à un ETEV n'a été rapporté dans les deux groupes, et 2,8% des patients de chaque groupe ont présenté au moins 1 récurrence d'ETEV. L'ETEV index a été considéré résolu à l'issue du traitement pour environ 52% des patients de chacun des groupes (critère secondaire).

Le critère de jugement principal de tolérance (hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement pertinentes) est survenu avec une incidence faible et similaire dans les 2 groupes (1,4 %), en notant qu'aucune d'hémorragie majeure n'a été rapportée. Il a néanmoins été observé une incidence plus élevée d'hémorragies mineurs sous apixaban que sous traitement standard (35,7% versus 29,6%).

Selon le RCP, le profil de sécurité de l'apixaban chez les patients pédiatriques âgés de plus de 28 jours était globalement semblable à celui des adultes et généralement cohérent dans tous les groupes d'âges. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans cette population ont été l'épistaxis et les saignements vaginaux anormaux.

A noter que chez les patients du groupe apixaban ayant intégré la période d'extension (n=53), aucun nouvel ETEV ou décès lié à un ETEV, et aucune hémorragie majeure ou hémorragie non majeure cliniquement pertinente, n'a été rapporté.

La portée des résultats de cette étude est cependant limitée par les points suivants :

- Aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour cette étude. Les résultats sur l'ensemble des critères de jugement sont donc considérés comme descriptifs et ne permettent pas de tirer de conclusions robustes entre les deux groupes de traitement. Ainsi, il existe des incertitudes sur l'effet relatif de l'apixaban par rapport au traitement anticoagulant standard de l'étude (héparines pour près de 90% des patients et/ou AVK pour 30%).
- On ne dispose pas de données comparatives versus XARELTO (rivaroxaban), justifié par un développement concomitant, qui est à ce jour le seul anticoagulant oral disposant d'une AMM et remboursé dans l'indication évaluée, avec des présentations galéniques adaptées aux enfants les plus jeunes. Pour rappel, l'évaluation du rivaroxaban dans cette indication reposait également sur une étude clinique de phase 3 descriptive randomisée en ouvert, comparative versus traitement standard (EINSTEIN Junior), mais qui avait inclus davantage de patients (500 enfants et adolescents de la naissance à 18 ans).
- Bien que l'incidence des récurrences d'ETEV et celle des hémorragies majeures ou non majeures cliniquement pertinentes soient apparues similaires dans les deux groupes de traitement dans l'étude pivot, les effectifs évalués ainsi que le nombre d'événements observés étaient limités. A noter que l'EPAR indique que cette extension d'AMM pédiatrique repose également sur une extrapolation approfondie des résultats obtenus chez les adultes, ainsi que sur les données issues des deux études pédiatriques conduites en prévention primaire des ETEV (hors AMM) qui ont été considérées comme des études support pour l'octroi de l'AMM en particulier pour documenter la tolérance.

- La population évaluée est hétérogène, en particulier en matière d'âge, de nature de l'épisode ETEV index et de localisation. En notant que l'on dispose de peu de détails concernant l'ETEV index, notamment la proportion d'ETEV provoqués/non provoqués, la présence de certains facteurs de risque important comme la thrombophilie et leur nature (persistant/transitoire).
- Aucun enfant dont l'événement index était une thrombose associée à la présence d'un cathéter veineux central n'a été inclus, alors qu'il s'agit de la principale cause dans la population générale pédiatrique (plus de 50% chez les plus de 28 jours). Cela interroge sur la représentativité de la population incluse au regard de celle traitée en France.
- Après sa revue des examens d'imagerie, le Comité de Revue Indépendant (CRI) a considéré que 12 % des patients inclus ne présentaient pas d'ETEV à l'inclusion (ETEV index initialement diagnostiqué par l'investigateur pour permettre l'inclusion des patients dans l'étude, sans confirmation du CRI requise). La part de ces patients a été plus élevée dans le groupe apixaban que dans le groupe traitement standard (13,8% contre 8,3 %), de même que celle des patients pour lesquels le CRI n'a pas été en mesure de conclure sur la présence ou l'absence de l'ETEV (6,2 % contre 1,4 %). Ainsi, la population incluse dans le groupe apixaban était possiblement moins à risque de récurrence, ce qui a pu biaiser les résultats observés en faveur de l'apixaban. Néanmoins, une analyse post-hoc uniquement mentionnée dans l'EPAR, après exclusion des patients avec ETEV non confirmé par le CRI, a conforté les résultats de l'analyse principale sur du critère principal de jugement (2,4 % dans le groupe apixaban versus 3,1 % dans le groupe traitement standard).
- Près de 12% des patients n'avaient pas reçu de traitement anticoagulant initial pré-randomisation et seuls 45% des patients du groupe apixaban avaient reçu au moins 5 jours d'anticoagulation parentérale (durée moyenne 4,8 jours) conformément à l'AMM de l'apixaban qui précise que celui-ci doit être instauré à l'issue d'un traitement anticoagulant initial par voie parentérale d'au moins 5 jours.
- Les données d'efficacité et de tolérance au-delà de 3 mois de traitement restent limitées dans la population pédiatrique. En effet, la durée maximale de traitement durant la période principale de traitement était de 12 semaines et seuls 37% (n=53) ont intégré la période de traitement d'extension par apixaban de 6 à 12 mois supplémentaire pour atteindre une durée moyenne cumulée de traitement 159 jours (min-max : 91 ; 176) ; ainsi aucun patient n'a été traité plus de 6 mois par apixaban.
- L'évaluation est limitée chez les patients de moins de 12 ans, en particulier ceux de moins de 2 ans (36 patients, soit 16,6% de l'effectif inclus dans l'étude). Sur les 145 patients du groupe apixaban, seulement 12 (8,3%) enfants < 12 ans ont intégré la période de traitement d'extension et 2 (1,4%) de < 2 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de l'apixaban sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament 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 récives 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 préserver le capital veineux central chez les enfants atteints d'une maladie chronique.

À ce jour, la prise en charge des thromboses veineuses chez l'enfant s'appuie principalement sur trois publications de référence issues des années 2010, émanant respectivement de la British Society for Haematology (Chalmers 2011)³, de l'American College of Chest Physicians (Monagle 2012)⁴ et de l'American Society of Hematology (Monagle 2018)⁵. Néanmoins, le niveau de preuve reste globalement faible, ces recommandations reposant en grande partie sur des études menées chez l'adulte et sur l'avis d'experts.

A noter que ces recommandations, dont les plus récentes datent de 2018, ne positionnent pas les anticoagulants d'action direct (AOD) qui ont obtenu une AMM postérieurement à leurs publications. Elles évoquent la possibilité de les utiliser notamment chez les adolescents (même positionnement que les HBPM) mais déconseillent leur utilisation en néonatalogie en l'absence de données.

Selon ces recommandations, 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), qui constitue actuellement le traitement de référence, ou une héparine non fractionnée (HNF par voie SC ou IV) qui est avant tout utilisée dans des contextes chirurgicaux. 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 (HBPM, HNF) ne disposent pas d'une AMM pour un usage pédiatrique dans le traitement des ETEV, à l'exception de la daltéparine (non remboursée)⁶. Les AVK ont quant à eux une AMM pour toutes les tranches d'âge. Néanmoins l'utilisation de ces traitements, recommandés pour la poursuite du traitement anticoagulant (HBPM, AVK), est

peu 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). A noter que seule la spécialité WARFARINE 1 mg/mL (AVK) est disponible en présentation adaptée aux jeunes enfants (suspension buvable) mais uniquement par le biais d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).

A noter également que les héparines et les AVK disposent à ce jour d'un agent de réversion.

Concernant les AOD, deux ont une AMM dans la MTEV en pédiatrie depuis janvier 2021 : XARELTO (rivaroxaban), évalué par la CT le 2 juin 2021²⁸ et remboursé à ce jour, et PRADAXA (dabigatran), non remboursé⁸. Contrairement aux AVK, les AOD ne nécessitent pas de surveillance de l'anticoagulation en routine ni de contrôle biologique. Néanmoins on ne dispose à ce jour pas d'antidote spécifique pour XARELTO (rivaroxaban), le seul AOD disponible en présentations adaptées et remboursé en France dans cette indication.

→ Dans le périmètre du remboursement :

Dans la prise en charge des événements thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique, la spécialité ELIQUIS (apixaban) représente une nouvelle option thérapeutique indiquée à partir de l'âge de 28 jours et en relai d'un traitement anticoagulant initial par voie parentérale d'au moins 5 jours. Le RCP d'ELIQUIS (apixaban) 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. La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie.

La Commission 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. Comme avec tout anticoagulant, les patients traités par apixaban doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il n'existe pour l'instant pas d'agent de réversion spécifique disponible en cas de surdosage.

On ne dispose pas à ce jour de donnée clinique permettant de situer l'apixaban par rapport au rivaroxaban, et les données de l'étude CV185325 suggérant une efficacité similaire à celle d'une anticoagulation standard par héparine et/ou AVK mais un risque plus élevé d'hémorragies mineures sont d'un trop faible niveau de preuve pour permettre toute conclusion. A noter que les dernières recommandations issues de sociétés savantes concernant la prise en charge des ETEV de l'enfant ont été publiées antérieurement à l'octroi de l'AMM de ces deux AOD.

La Commission souligne néanmoins l'utilité de la mise à disposition de ce second AOD chez les enfants d'un poids inférieur à 12 kg du fait d'une administration en 2 prises quotidiennes en comparaison au rivaroxaban qui s'administre en 3 prises (toutes les 8 heures). Chez les enfants d'un poids supérieur à 30kg, le rivaroxaban présente quant à lui l'avantage d'une seule prise quotidienne.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

²⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à l'extension d'indication pédiatrique de XARELTO (rivaroxaban) du 02 juin 2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19134_XARELTO_PIC_INS_AvisDef_CT19134_EPI734.pdf

5.3 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).
- Il s'agit d'un médicament à visée curative des événements thromboemboliques veineux et préventifs de leurs récurrences.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Son évaluation au-delà de 6 mois de traitement n'est pas documentée.
- Dans la prise en charge des événements thromboemboliques veineux dans la population pédiatrique, les spécialités ELIQUIS (apixaban) représentent une nouvelle option thérapeutique indiquée en relais 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 / l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage,

ELIQUIS (apixaban) 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 ELIQUIS (apixaban) est important dans la nouvelle indication de l'AMM « Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETE) et prévention de la récurrence d'ETE chez les patients pédiatriques âgés de 28 jours à moins de 18 ans ».

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

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données d'efficacité d'apixaban en population pédiatrique, issues principalement d'une étude clinique dont l'interprétation ne peut être que descriptive dans la mesure où aucune hypothèse statistique n'a été formulée, qui suggèrent une efficacité similaire à celle des traitements anticoagulants standards par héparine et/ou AVK dans le traitement des événements thromboemboliques veineux et la prévention de leur récurrence,
- les données de tolérance issues de cette étude, qui ne permettent pas d'exclure un risque de saignements mineurs plus élevé que sous traitement anticoagulant standard par héparine et/ou AVK,

- le niveau de preuve de ces résultats qui reste limité,
- le profil de tolérance globalement similaire à celui de la population adulte,
- l'absence de données comparatives versus XARELTO (rivaroxaban), 1^{er} AOD mis à disposition en France dans cette indication (comparaison directe non attendue compte tenu de leur développement concomitant),
- les incertitudes sur son efficacité, sa tolérance et son utilisation à plus long terme en pratique courante, notamment chez les enfants les plus jeunes peu nombreux dans l'étude pivot,

la Commission considère que ELIQUIS (apixaban) 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.

5.5 Population cible

La population cible d'ELIQUIS (apixaban) correspond aux enfants et adolescents (de 28 jours à < 18 ans) atteints d'événements thromboemboliques veineux (ETEV).

Selon les données de l'INSEE, le nombre d'enfants et d'adolescents âgés de 0 à 17 ans révolus est de 14,057 millions en France, fin 2024²⁹.

D'après les recommandations de l'ESC 2019², 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 197 et 689 chaque année.

La population cible est estimée entre 200 et 700 patients.

5.6 Demande de données

Compte tenu du risque de mésusage et d'hémorragie, la Commission souhaite la mise en place d'une étude descriptive d'utilisation des patients pédiatriques traités par ELIQUIS (apixaban) 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 de l'apixaban 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.

²⁹ INSEE. Population au 1^{er} janvier 2025 par âge. Disponible sur : [Population au 1^{er} janvier 2025 par âge - France - TABLEAU DE BORD DE L'ÉCONOMIE FRANÇAISE](#)

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.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

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 d'ELIQUIS (apixaban) pour la population pédiatrique de moins de 12 ans, avec une éducation thérapeutique spécifique réalisée par une équipe pluridisciplinaire.

ELIQUIS, 23 avril 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr