



## Lettre aux professionnels de santé

Octobre 2018

**Rivaroxaban (Xarelto): Augmentation de la mortalité toutes causes, des événements thromboemboliques et hémorragiques chez des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané lors d'un essai clinique arrêté prématurément.**

*Information destinée aux professionnels de santé des établissements de santé réalisant des remplacements valvulaires aortiques par voie percutanée (TAVI) : chirurgiens cardiaques et cardiologues hospitaliers de ces établissements*

Madame, Monsieur, Cher(e) Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Bayer HealthCare France souhaite vous informer des résultats préliminaires de l'étude GALILEO :

### Résumé

- **Une étude clinique de phase III, 17938 (GALILEO), menée chez des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI), a été arrêtée prématurément sur la base de résultats préliminaires montrant une augmentation de la mortalité toutes causes, des événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients traités par rivaroxaban. Les analyses sont en cours.**
- **Le rivaroxaban n'est pas autorisé dans la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques, y compris les patients ayant bénéficié d'un TAVI, et ne doit pas être utilisé chez ces patients.**
- **Le traitement par rivaroxaban doit être arrêté chez les patients qui bénéficient d'un TAVI et remplacé par un traitement conventionnel.**

### Informations complémentaires

L'étude 17938 (GALILEO) est un essai de phase III, multicentrique, randomisé, en ouvert, contrôlé, visant à évaluer les événements cliniques après un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) réussi chez des sujets randomisés pour recevoir soit un traitement anticoagulant par rivaroxaban soit un traitement antiplaquettaire. Le premier groupe a reçu 10 mg de rivaroxaban une fois par jour et 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS) une fois par jour pendant 90 jours, puis 10 mg de rivaroxaban une fois par jour en traitement d'entretien, tandis que le groupe contrôle a reçu 75 mg de clopidogrel et 75-100 mg d'AAS une fois par jour pendant 90 jours, puis de l'AAS seul.

Le critère principal d'efficacité est un critère composite regroupant la mortalité toutes causes, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie systémique, l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse profonde et la thrombose valvulaire symptomatique. Le critère principal de tolérance est un critère composite regroupant les événements hémorragiques menaçant le pronostic vital ou susceptibles d'entraîner une invalidité (BARC types 5 et 3b/3c) et les événements hémorragiques majeurs (type BARC 3a). Les patients atteints de fibrillation atriale lors de la randomisation ont été exclus de cet essai.

En août 2018, le comité de surveillance indépendant (DSMB) a recommandé l'arrêt de l'essai. En effet, une analyse préliminaire des données disponibles suggérait un déséquilibre entre les deux groupes de l'étude en terme de mortalité toutes causes, d'événements thromboemboliques et hémorragiques. Les incidences dans le groupe rivaroxaban (826 patients) et le groupe antiplaquettaire (818 patients) étaient respectivement de 11,4% versus 8,8% pour les décès ou les premiers événements thromboemboliques, de 6,8% versus 3,3% pour la mortalité toutes causes et de 4,2% versus 2,4% pour les événements

hémorragiques principaux. Ces résultats sont préliminaires et basés sur une collecte incomplète de données. Les données définitives de l'étude seront évaluées par les autorités réglementaires dès qu'elles seront disponibles, y compris une évaluation des implications éventuelles pour les indications approuvées.

Le TAVI est réalisé chez les patients nécessitant un remplacement valvulaire aortique mais qui sont à plus haut risque pour la chirurgie valvulaire standard à cœur ouvert. Les patients bénéficiant d'un TAVI présentent également des facteurs de risque cliniques en rapport avec la pathologie responsable de la sténose de la valve aortique.

Xarelto n'est pas autorisé dans la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques, y compris les patients ayant bénéficié d'un TAVI, et ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Les indications approuvées de Xarelto sont les suivantes:

Rivaroxaban (Xarelto) 2.5 mg, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques ; et co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.

Xarelto 10 mg est indiqué pour la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.

Xarelto 15 mg et Xarelto 20 mg sont indiqués pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq$  75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Xarelto 10 mg, Xarelto 15 mg et Xarelto 20 mg sont indiqués pour le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

#### **Déclaration des effets indésirables**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).



Pour plus d'information, consulter la rubrique " Déclarer un effet indésirable " sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

#### **Information médicale**

Si vous avez des questions ou pour plus d'information, vous pouvez contacter notre département d'information médicale au numéro vert suivant :

Bayer HealthCare France - Information médicale et Pharmacovigilance - **N° vert: +33-(0)800 87 54 54.**

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher(e) Confrère, en l'assurance de toute notre considération.



Gauthier CARON  
Pharmacien Responsable



Moncef BOUKERROU  
Directeur des Affaires Médicales