

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.



27 septembre 2018

**Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS et de la Direction de la Santé, Division  
de la Pharmacie et des Médicaments  
Communication directe aux professionnels de la santé**

**Rivaroxaban (Xarelto) : Augmentation de la mortalité – toutes causes confondues – et des événements thromboemboliques et hémorragiques après implantation valvulaire aortique par cathétérisme dans un essai clinique arrêté prématurément.**

Cher Docteur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency), l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments de Luxembourg, Bayer AG souhaite vous informer des résultats préliminaires de l'étude GALILEO :

***Résumé***

- **Une étude clinique de phase III, 17938 (GALILEO), chez des patients ayant bénéficié d'une implantation valvulaire aortique par cathétérisme (IVAC) a été arrêtée prématurément en raison des résultats préliminaires montrant une augmentation de la mortalité – toutes causes confondues – ainsi que des événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients traités par rivaroxaban. Des analyses sont en cours.**
- **Le rivaroxaban n'est pas autorisé pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, y compris chez les patients ayant bénéficié d'une IVAC, et ne peut pas être utilisé chez ces patients.**
- **Le traitement par rivaroxaban doit être arrêté chez les patients bénéficiant d'une IVAC et le relais doit être pris par le protocole de traitement standard.**

***Informations générales sur la problématique de sécurité***

L'étude 17938 (GALILEO) est un essai de phase III multicentrique, randomisé, ouvert, contrôlé par substance active destiné à évaluer les résultats cliniques après une implantation valvulaire aortique par cathétérisme (IVAC) réussie chez des sujets randomisés entre une stratégie d'anticoagulation à base de rivaroxaban et une stratégie 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, suivis d'un traitement d'entretien par 10 mg de rivaroxaban une fois par jour, tandis que le



27 septembre 2018

groupe comparateur a reçu 75 mg de clopidogrel et 75 à 100 mg d'AAS une fois par jour pendant 90 jours, suivis d'AAS seul.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité est un critère composite englobant la mortalité – toutes causes confondues, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie systémique, l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse profonde et la thrombose valvulaire symptomatique, tandis que le critère d'évaluation primaire de la sécurité est un critère composite d'événements hémorragiques potentiellement fatals ou invalidants (BARC types 5 et 3b/3c) et majeurs (BARC type 3a). Les patients présentant une fibrillation auriculaire au moment de la randomisation ont été exclus de cet essai.

En août 2018, le Comité indépendant de surveillance des données de sécurité (Data Safety Monitoring Board – DSMB) a recommandé l'arrêt de l'essai, dans la mesure où une analyse préliminaire des données disponibles suggérait un déséquilibre entre les deux groupes de l'étude pour la mortalité – toutes causes confondues – et les événements thromboemboliques et hémorragiques. Les incidences respectives dans le groupe rivaroxaban (826 patients) et le groupe antiplaquettaire (818 patients) étaient de 11,4 % contre 8,8 % pour le décès ou les premiers événements thromboemboliques, 6,8 % contre 3,3 % pour le décès – toutes causes confondues, et 4,2 % contre 2,4 % pour les événements hémorragiques primaires. Ces résultats sont préliminaires et reposent sur une collecte incomplète des données. Les données finales de l'étude seront évaluées par les autorités réglementaires dès qu'elles seront disponibles, et leurs éventuelles implications pour les indications autorisées seront également évaluées.

L'IVAC est pratiquée chez les patients ayant besoin d'un remplacement d'une valvule aortique mais présentant un risque plutôt élevé pour la chirurgie valvulaire standard à cœur ouvert. Les patients bénéficiant d'une IVAC présentent également des facteurs de risque cliniques liés à la présence de la sténose de la valve aortique sous-jacente.

Xarelto n'est pas autorisé pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, y compris chez les patients ayant bénéficié d'une IVAC, et il ne peut pas être utilisé chez cette catégorie de patients.

Les indications autorisées de Xarelto sont les suivantes :

Le 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. Co-administré avec l'acide acétylsalicylique (AAS), il 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.



27 septembre 2018

Xarelto 10 mg est autorisé en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée pour la pose d'une prothèse de la hanche ou du genou.

Xarelto 15 mg et Xarelto 20 mg sont autorisés pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire 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 autorisés pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

### ***Notification des effets indésirables***

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Xarelto :

#### Pour la Belgique :

A la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be)

#### Pour le Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine, Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie, Hôpital Central, 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034, F-54035 Nancy Cedex, Fax : +33 3 83 32 33 44, E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr), ou, Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Fax : +352 2479 5615, E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu), Lien pour le formulaire : <http://sante.public.lu/fr/formulaires/prevention/modes-vie/medicaments/formulaire-pharmacovigilance1.pdf>.

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Xarelto peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Bayer SA-NV par tél. au 02/535.63.93 ou par e-mail à [drugsafety.belux@bayer.com](mailto:drugsafety.belux@bayer.com).



27 septembre 2018

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

***Demande d'informations complémentaires***

De plus amples informations sur le Xarelto sont disponibles sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Les textes complets du RCP et de la notice actuellement approuvés peuvent être consultés sur le site internet [www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique « Notices et RCP (résumé des caractéristiques du produit) des médicaments ».

Ces textes peuvent également être obtenus sur demande adressée à Bayer SA-NV.

Pour toute question ou information complémentaire au sujet de l'utilisation de Xarelto, veuillez contacter le conseiller médical de Xarelto chez Bayer SA-NV via [Medinfo\\_belux@bayer.com](mailto:Medinfo_belux@bayer.com) ou par téléphone via 02/535.65.62.

Sincères salutations,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Hans Vandenberghe", written in a cursive style.

Dr. Hans Vandenberghe

Medical Director Belgium & Luxembourg

Bayer SA-NV