

**Renseignements importants sur l'innocuité XARELTO (rivaroxaban)
Augmentation de la mortalité toutes causes confondues et de l'incidence
des événements thromboemboliques et hémorragiques après un
remplacement valvulaire aortique transcathéter**



2018-12-20

Destinataires

Cardiologues interventionnels et hospitaliers de tous les hôpitaux où l'on pratique des interventions de cardiologie interventionnelle.

Messages clés

- **Une augmentation de la mortalité toutes causes confondues et de l'incidence des événements thromboemboliques et hémorragiques a été signalée au cours d'une étude clinique de phase III chez les patients traités par XARELTO qui avaient subi un remplacement valvulaire aortique transcathéter (RVAT).**
- **En raison de ces résultats provisoires, on a mis fin à l'étude clinique et entrepris une analyse approfondie de ses résultats.**
- **Rappel aux professionnels de la santé :**
 - **XARELTO n'est pas approuvé pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, y compris ceux qui ont subi un RVAT, et ne doit pas être utilisé chez ces patients.**
 - **Chez les patients qui subissent un RVAT, on devrait cesser le traitement par XARELTO et administrer le traitement habituel.**

Quel est le problème?

En août 2018, le Comité de surveillance des données et de l'innocuité (CSDI), qui procédait à une surveillance indépendante de la sécurité des sujets de l'étude clinique de phase III GALILEO ayant subi un remplacement valvulaire aortique transcathéter (RVAT), a recommandé l'arrêt de l'étude en raison de données provisoires montrant qu'il y avait une augmentation de la mortalité toutes causes confondues et de l'incidence des événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients traités par XARELTO.

Produits visés

Comprimés XARELTO (rivaroxaban) à 2,5 mg; 10 mg; 15 mg et 20 mg

Contexte

Au Canada, XARELTO (comprimés à 10 mg, 15 mg et 20 mg de rivaroxaban) est indiqué pour :

- la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale élective de la hanche (ATH) ou du genou (ATG)
- le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention de la TVP et de l'EP récurrentes et
- la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire à qui un traitement anticoagulant convient.

Au Canada, XARELTO (comprimé à 2,5 mg de rivaroxaban), en association à 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS), est aussi indiqué pour :

- la prévention de l'accident vasculaire cérébral, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et la prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients souffrant de coronaropathie, avec ou sans maladie artérielle périphérique.

GALILEO est un essai de phase III multicentrique, ouvert et contrôlé par substance active avec répartition aléatoire qui vise à évaluer les résultats cliniques après la réussite du RVAT chez des sujets randomisés pour recevoir un traitement anticoagulant par XARELTO ou un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Le premier groupe a reçu XARELTO à 10 mg une fois par jour et 75 à 100 mg d'AAS une fois par jour pendant 90 jours, puis un traitement d'entretien par XARELTO à 10 mg une fois par jour. Le groupe de comparaison a reçu 75 mg de clopidogrel et 75 à 100 mg d'AAS une fois par jour pendant 90 jours, puis l'AAS seul.

L'événement-cible primaire relatif à l'efficacité était composite, comprenant la mortalité toutes causes confondues, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie systémique, l'infarctus du myocarde, l'EP, la TVP et la thrombose valvulaire symptomatique. L'événement-cible primaire relatif à l'innocuité était aussi composite, comprenant les hémorragies menaçant le pronostic vital ou invalidantes et les hémorragies majeures. Les patients atteints de fibrillation auriculaire ne pouvaient pas participer à cet essai.

En août 2018, le Comité de surveillance des données et de l'innocuité indépendant a recommandé l'arrêt de l'essai, car une analyse provisoire des données obtenues donnait à penser qu'il y avait un déséquilibre numérique entre les deux groupes étudiés pour ce qui est de la mortalité toutes causes confondues et des événements thromboemboliques et hémorragiques. Les taux d'incidence dans le groupe traité par XARELTO (826 patients) et le groupe traité par l'inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (818 patients) étaient respectivement de 11,4 % et 8,8 % pour le

décès ou le premier événement thromboembolique, 6,8 % et 3,3 % pour la mortalité toutes causes confondues et 4,2 % et 2,4 % pour les événements hémorragiques primaires. Ces résultats sont provisoires et fondés sur des données partielles. Les données finales de l'étude feront l'objet d'une évaluation dès qu'elles seront disponibles, notamment pour déterminer si elles ont des répercussions quelconques sur les indications approuvées.

On effectue un RVAT quand une valvule aortique doit être remplacée, mais qu'en raison d'un risque trop élevé, une chirurgie valvulaire aortique à cœur ouvert standard ne peut être effectuée. Chez les patients qui subissent un RVAT, il y a de multiples facteurs de risque cliniques pertinents pour la sténose valvulaire aortique de fond.

XARELTO n'est pas approuvé pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, y compris ceux qui ont subi un RVAT, et ne doit pas être utilisé chez eux.

Information à l'intention des consommateurs

XARELTO n'est pas recommandé chez les patients qui sont porteurs d'une valvule cardiaque artificielle ou qui ont subi un remplacement de valvule aortique artificielle.

Les patients et les soignants chez qui ces renseignements soulèvent des questions ou des préoccupations doivent s'adresser à un professionnel de la santé.

Les patients qui reçoivent XARELTO doivent aussi avertir leur professionnel de la santé s'ils présentent des effets secondaires.

Information à l'intention des professionnels de la santé

Rappel aux professionnels de la santé :

- XARELTO n'est pas approuvé pour la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, y compris ceux qui ont subi un RVAT, et ne doit pas être utilisé chez ces patients.
- Chez les patients qui subissent un RVAT, on devrait cesser le traitement par XARELTO et administrer le traitement habituel.

Mesures prises par Santé Canada

Santé Canada communique ces renseignements importants en matière d'innocuité aux professionnels de la santé canadiens et aux Canadiennes et Canadiens par l'entremise de la [base de données des rappels et avis de sécurité du site Web Canadiens en santé \(www.http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-fra.php\)](http://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-fra.php). La présente communication sera aussi diffusée par l'entremise du système de notification par courriel MedEffect^{MC}.

Pour signaler un problème lié à la santé ou à l'innocuité

La gestion des effets secondaires liés à un produit de santé commercialisé dépend

de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Tout cas de décès et d'événements thromboemboliques ou hémorragiques ou tout autre effet indésirable grave ou imprévu chez les patients recevant XARELTO devrait être signalé à Bayer Inc. ou à Santé Canada.

Bayer Inc.

2920 Matheson Boulevard East

Mississauga, ON

L4W 5R6

Téléphone : 1-800-265-7382

En ligne : Signaler un effet indésirable (<https://www.bayer.ca/fr/contact-us>)

Pour corriger votre adresse postale ou numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec Bayer Inc.

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- Composez sans frais le 1-866-234-2345; ou
- Consultez la page Web MedEffet Canada sur la [déclaration des effets indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur.

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)

Courriel : mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-954-6522

Télécopieur : 613-952-7738

Original signé par

Le vice-président principal et chef, Affaires médicales et scientifiques,



Shurjeel Choudhri

Bayer Inc.