



### Belangrijke risico-informatie:

**▼ Xarelto® (rivaroxaban): Toename van overlijden ongeacht de oorzaak, sterfte of eerste trombo-embolie en bloedingen bij patiënten na transkatheter-aortaklepverving in een vroegtijdig gestopt klinisch onderzoek.**

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Bayer B.V. u informeren over de voorlopige resultaten van de GALILEO-studie:

### Samenvatting

- **Een fase III klinisch onderzoek, GALILEO studie (protocol nr. 17938), bij patiënten na transkatheter-aortaklepverving (TAVR) is vroegtijdig beëindigd op basis van voorlopige resultaten die een toename van overlijden ongeacht de oorzaak, sterfte of eerste trombo-embolie en bloedingen bij met rivaroxaban behandelde patiënten laten zien. Analyses zijn gaande.**
- **Rivaroxaban is niet goedgekeurd voor tromboseprofylaxe bij patiënten met een klepprothese, inclusief patiënten die TAVR hebben ondergaan. Het mag niet voor deze indicaties worden gebruikt.**
- **Behandeling met rivaroxaban moet worden gestopt bij patiënten die TAVR ondergaan. Zij moeten overstappen op de standaardbehandeling.**

### Aanvullende informatie

De studie 17938 (GALILEO) is een gerandomiseerd, open-label, actief-gecontroleerd, multicenter fase III onderzoek om klinische resultaten te evalueren na succesvolle transkatheter-aortaklepverving (TAVR) bij patiënten die gerandomiseerd waren naar 1) een op rivaroxaban gebaseerde antistollings-strategie of 2) een op trombocytenuitremmer gebaseerde strategie. De eerste groep patiënten kreeg rivaroxaban 10 mg eenmaal daags en acetylsalicylzuur (ASA) 75-100 mg eenmaal daags gedurende 90 dagen. Dit werd gevolgd door een onderhoudsdosering van alleen rivaroxaban 10 mg eenmaal daags. De referentiegroep kreeg clopidogrel 75 mg en ASA 75-100 mg eenmaal daags gedurende 90 dagen gevolgd door alleen ASA.

Het primaire eindpunt van de werkzaamheid was een combinatie van overlijden ongeacht de oorzaak, cerebrovasculair accident (CVA), systemische embolie, myocard infarct, longembolie, diep-veneuze trombose en symptomatische klep trombose. Het primaire eindpunt van de veiligheid was een combinatie van levensbedreigende of invaliderende Bleeding Academic Research Consortium (BARC)-types 5 en 3b / 3c) en ernstige (BARC type 3a) bloedingen. Patiënten met atriumfibrilleren bij randomisatie werden uitgesloten van deze studie.

Mijdrecht, 3 oktober 2018  
Referentie: DR/10299

Bayer B.V.  
Pharmaceuticals  
Speciality Medicine  
Postbus 80  
NL-3640 AB Mijdrecht  
Energieweg 1  
NL-3641 RT Mijdrecht

Tel.: +31 297 280 311  
Fax: +31 297 280 420  
E-mail:  
nl.medicalinfo@bayer.com

[www.bayer.nl](http://www.bayer.nl)

KvK nr. 3048949  
Deutsche Bank AG,  
Amsterdam  
IBAN NL40DEUT0265425328  
Swift DEUTNL2A

In augustus 2018 adviseerde de onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB) het onderzoek te stoppen, omdat een voorlopige analyse van de beschikbare gegevens een onbalans suggereert tussen de twee onderzoeksgroepen met betrekking tot overlijden ongeacht de oorzaak, sterfte of eerste trombo-embolie en primaire bloedingen. De incidenties in de rivaroxaban-groep (826 patiënten) en de trombocytenuitstroomremmer-groep (818 patiënten) waren respectievelijk 11,4% versus 8,8% ( $p=0.086$ ) voor sterfte of eerste trombo-embolie, 6,8% versus 3,3% ( $p=0.0015$ ) voor overlijden ongeacht de oorzaak en 4,2% versus 2,4% ( $p=0.054$ ) voor primaire bloedingen. Deze resultaten zijn voorlopig en gebaseerd op een onvolledige gegevensverzameling. Zodra de definitieve studiegegevens beschikbaar zijn, zullen deze beoordeeld worden door regelgevende instanties, inclusief een beoordeling van mogelijke implicaties voor eerder goedgekeurde indicaties.

Bij patiënten met een hoger risico op complicaties bij standaard openhartklepchirurgie en die aortaklepverving nodig hebben, wordt de klepverving uitgevoerd met TAVR.

Rivaroxaban is niet goedgekeurd voor tromboseprofylaxe bij patiënten met klepprothese, inclusief patiënten die TAVR hebben ondergaan, en mag op basis van de GALILEO-studie ook niet bij dergelijke patiënten worden gebruikt.

De goedgekeurde indicaties voor rivaroxaban zijn non-valvulair atriumfibrilleren, behandeling en secundaire preventie van diep veneuze trombose en/of longembolie, tromboseprofylaxe na heup of knie vervangende operaties, na een acuut coronair syndroom met verhoogde biomarkers of coronaire hartziekte of symptomatisch perifeer vaatlijden met een hoog risico op ischaemische voorvallen.

### **Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de lokale vertegenwoordiger van de houder van de handelsvergunning van het product Bayer B.V.. Dit kan via telefoonnummer 0297-280311 en e-mail adres [nl.drugsafety@bayer.com](mailto:nl.drugsafety@bayer.com).

### **Contactinformatie**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Xarelto, kunt u contact opnemen met de medische afdeling van Bayer B.V., te bereiken via telefoonnummer 0297-280311, of via [nl.medicalinfo@bayer.com](mailto:nl.medicalinfo@bayer.com).

Met vriendelijke groet,



J. Hufman, Medisch Directeur Bayer B.V.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: betrokken interventiecardiologen in ziekenhuizen die TAVR procedures verrichten.