

1	Promoteur : CHRU de Brest – 2 avenue Foch – 29 609 Brest cedex	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Exacyl®	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : acide tranéxamique	
4	Titre complet de la recherche : <b>Epargne Sanguine au cours de la pose d'une Prothèse de hanche totale grâce à l'Exacyl® chez le patient traité par Rivaroxaban</b>	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Coordonnateur : Docteur Arnaud CLAVE – 18 investigateurs	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : 4 lieux et centres	
7	Publications <sup>3</sup> : <b>The efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after primary cementless total hip replacement combined with rivaroxaban thromboprophylaxis: A randomized, double blind, placebo-controlled trial</b>  Send to the JBJS Am, current status: Under review	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : 3
8.1	- date de la première inclusion : 20/10/2015	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 29/08/2017	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p>L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de l'impact de l'utilisation en post-opératoire de l'acide tranéxamique selon deux modes d'administration (standard ou prolongé) versus placebo sur les pertes sanguines dans la chirurgie prothétique de la hanche.</p> <p><u>De plus, 2 objectifs secondaires ont été définis dans le protocole :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer dans chaque bras actif versus placebo : <ul style="list-style-type: none"> <li>o le risque thrombotique artériel et veineux</li> <li>o le risque infectieux</li> <li>o le risque de réintervention</li> </ul> </li> <li>- Comparer les deux modalités d'administration de l'acide tranéxamique prolongée ou non en post opératoire après une PTH sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>o les pertes sanguines</li> <li>o le risque thrombotique artériel et veineux</li> <li>o le risque infectieux</li> <li>o le risque de réintervention</li> </ul> </li> </ul>	
11	<p>Méthodologie de la recherche<sup>4</sup>: L'étude ESPER est un essai thérapeutique multicentrique, randomisé, stratifié par centre, contrôlé versus placebo, en 3 groupes parallèles répartis dans les groupes selon un ratio 1 : 1 : 1, en double aveugle, de supériorité du groupe Exacyl® standard versus placebo et de supériorité du groupe Exacyl® prolongé versus placebo.</p> <p>1) Groupe EXACYL® « standard » : 1 g d'Exacyl® en IVL à H0 (moment de l'incision) puis 1g d'Exacyl® à H+3 puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+7 et H+11</p> <p>2) Groupe EXACYL® « prolongé » : 1 g d'Exacyl® en IVL H0 (moment de l'incision) puis 1g d'Exacyl® à H+3 puis 1g d'Exacyl® à H+7 et H+11</p> <p>3) Le groupe contrôle recevra un placebo d'Exacyl® selon le schéma suivant : 1g de placebo d'Exacyl® en IVL à H0 (moment de l'incision) puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+3 puis 1g de placebo d'Exacyl® à H+7 et H+11</p>	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

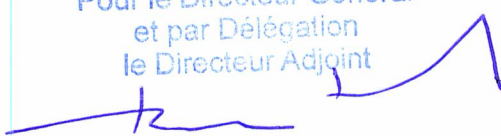
12.1	- nombre de personnes prévues : 231
12.2	- nombre de personnes analysées : 218
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : cette étude porte sur tous les patients de plus de 18 ans devant bénéficier d'une arthroplastie de hanche de première intention et bénéficiant d'une prophylaxie antithrombotique par Rivaroxaban.</p> <p><b>Critères d'inclusion</b></p> <p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De plus de 18 ans,</li> <li>• Opérés pour une arthroplastie totale de hanche, de première intention, non traumatique, programmée</li> <li>• Acceptant de participer à l'étude</li> <li>• Affiliés à un régime de protection sociale</li> </ul> <p><b>Critères de non inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coxites destructrices rapides</li> <li>• Antécédents opératoires sur la hanche opérée</li> <li>• Contre-indication à l'emploi de l'acide tranéxamique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pathologie artérielle ischémique (angor, infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébrale)</li> <li>- Antécédents thrombo-embolique veineux</li> <li>- Insuffisance rénale sévère (Clairance &lt; 30ml/mn)</li> <li>- Patients épileptiques ou ayant un antécédent de convulsion</li> </ul> </li> <li>• Contre-indication à l'emploi du Rivaroxaban <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance rénale sévère (Clairance &lt; 30ml/mn)</li> <li>- Cirrhose CHILD B avec coagulopathie</li> <li>- Femme enceinte ou allaitante</li> </ul> </li> <li>• Troubles cognitifs ne permettant pas l'obtention d'un consentement éclairé</li> <li>• Refus de participation à l'étude</li> <li>• Allergies à un des produits</li> <li>• Prophylaxie réalisée par un autre antithrombotique que le Rivaroxaban</li> <li>• Antiagrégant plaquettaire à une posologie de plus de 125 mg/j</li> </ul>
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Exacyl® (acide tranéxamique) dosé à 1g/10ml en IVL (solution injectable en Intra Veineuse Lente)
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : De H0 à H+11 de l'opération (4 injections : H0, H+3, H+7 et H+11)
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- <b>d'efficacité</b> :
17.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation des pertes sanguines totales en ml de globules rouges (PST) calculées par la formule de Mercuriali en 100% d'hématocrite ramenées ensuite en ml de sang à 35% d'Ht.</li> <li>• Diminution du recours aux transfusions de culots concentrés globulaires.</li> <li>• Amélioration du delta d'hémoglobinémie entre J-1 et J+3</li> </ul>
17.3	- <b>de sécurité</b> :
	Recueil :
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• du nombre d'évènements thromboemboliques confirmés enregistrés dans une période de 3 mois</li> <li>• du nombre de complications infectieuses locales</li> <li>• du nombre de complications hémorragiques majeures, cliniquement significatives non majeures et mineures</li> <li>• du nombre de reprise chirurgicale</li> <li>• du nombre de décès toutes causes et de décès cardio-vasculaires</li> <li>• de la sécurité d'emploi de l'acide tranéxamique par la créatininémie et le dosage des troponines en post-opératoire</li> </ul>
	- autre(s) : NA
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p><b>Analyse principale :</b></p> <p>Les pertes sanguines moyennes de chacun des deux groupes « Exacyl® standart » et « Exacyl®</p>

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

	<p>prolongé » ont été comparées au groupe « placebo », avec ajustement pour comparaisons multiples à un groupe témoin par la méthode de Dunnett. Etant donné l'écart à la normalité (condition requise pour l'analyse précédente), le test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé pour comparer chacun des deux groupes traités au placebo.</p> <p>S'agissant d'une hypothèse de supériorité, l'analyse principale a été réalisée selon le principe de l'intention de traiter (ITT).</p> <p><b>Analyses secondaires :</b></p> <p>La non-infériorité du traitement « Exacyl® standard » par rapport au traitement « Exacyl® prolongé » a été testée à titre exploratoire. A cet effet, la borne de non-infériorité, portant sur la différence de pertes sanguines entre les deux groupes, était fixée à 75 mL, considérant que le traitement « Exacyl® standard » devait conserver au moins 50% de l'efficacité du traitement « Exacyl® prolongé », dont l'efficacité attendue par rapport au placebo était une réduction de 150 mL des pertes.</p> <p>La non-infériorité a été évaluée en comparant la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de perte sanguine, à la borne de non infériorité fixée à 75 mL. L'analyse de la non-infériorité a été réalisée sur la population per protocole (PP).</p> <p>Les deux groupes Exacyl® ont également été comparés à titre exploratoire au groupe placebo, pour les critères secondaires suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Différence d'hémoglobémie entre J-1 et J+3 : comparaison des moyennes obtenues dans les différents groupes, comme pour le critère principal</li> <li>- Nécessité d'une transfusion pendant l'hospitalisation (critère binaire mesuré pour chaque patient) : comparaison des pourcentages de patients dans les différents groupes, à l'aide d'une régression logistique</li> <li>- Nombre de transfusions pendant l'hospitalisation (critère quantitatif mesuré pour chaque patient) : comparaison de moyennes à l'aide d'une régression de Poisson (il s'agit de données de comptage)</li> <li>- Survenue de complications hémorragiques (critère binaire) et nombre d'événements nécessitant une reprise (critère quantitatif) : même analyse que pour les transfusions.</li> <li>- Survenue de complications infectieuses (critère binaire) comparaison des pourcentages de patients dans les différents groupes, à l'aide d'une régression logistique.</li> <li>- Survenue d'événement thrombo-embolique veineux et artériels (critère binaire) : comparaison des pourcentages de patients dans les différents groupes, à l'aide d'une régression logistique.</li> <li>- Survenue d'événement thrombo-embolique veineux (critère binaire) : comparaison des pourcentages de patients dans les différents groupes, à l'aide d'une régression logistique.</li> <li>- Survenue d'événement thrombo-embolique artériels (critère binaire) : comparaison des pourcentages de patients dans les différents groupes, à l'aide d'une régression logistique.</li> </ul>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	<p><b>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :</b></p> <p>Critère de jugement principal :</p> <p>Le volume des pertes sanguines totales est significativement différent entre le groupe « Exacyl® standart » et le groupe placebo. Il en est de même entre le groupe « Exacyl® prolongé » et le groupe placebo.</p> <p>Les groupes « Exacyl® standart » et « Exacyl® prolongé » se sont en effet tous deux montrés supérieur au groupe placebo (<math>p &lt; 0,001</math>) concernant la réduction des pertes sanguines réelles (en mL à 100% d'hématocrite et ramené à 35% d'hématocrite).</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <p>La non-infériorité du groupe « Exacyl® standart » versus « Exacyl® prolongé » a également été testée à titre exploratoire et l'infériorité du groupe « Exacyl® standart » versus groupe « Exacyl® prolongé » n'a pas été démontrée.</p> <p>Par ailleurs, concernant les autres critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les différences moyennes d'hémoglobémie et d'hématocritémie entre J-1 et J+3 étaient en faveur des groupes « Exacyl® standart » et « Exacyl® prolongé » versus placebo (valeurs significativement différentes entre les groupes « Exacyl® standart » versus placebo et « Exacyl® prolongé » versus placebo, <math>p &lt; 0.001</math>).</li> <li>- Il n'y a pas de différence significative, d'une part entre les groupes « Exacyl® standart » et placebo, et d'autre part entre les groupes « Exacyl® prolongé » et placebo pour la transfusion au cours de l'hospitalisation (nécessité et nombre).</li> <li>- Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes « Exacyl® standart » versus placebo et « Exacyl® prolongé » versus placebo pour la survenue des complications hémorragiques, infectieuses ainsi que pour la survenue des événements thrombo-emboliques veineux et/ou artériels.</li> </ul>

19.2	<p><b>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :</b></p> <p>Sur l'ensemble de la notification au cours de l'essai, on dénombre 353 événements indésirables graves et non graves avec 305 événements non graves (86%) et 48 événements graves (environ 14%). Parmi les 48 événements indésirables graves on dénombre 29 événements dans le bras placebo (60% de l'ensemble de la notification des événements graves), 5 événements dans le groupe « Exacyl® standart » (10% de l'ensemble de la notification des événements graves) et 14 événements dans le « Exacyl® prolongé (30% de l'ensemble de la notification des événements graves).</p> <p>Parmi la notification (globale et sur les événements indésirables graves), aucun nouveau risque ou signal de gravité n'a été rapporté.</p> <p>Au regard du RCP de l'Exacyl®, les événements cardiaques, gastro-intestinaux et oculaires correspondent à des événements d'intérêt et apparaissent plus fréquemment dans le « Exacyl® prolongé que dans le groupe « Exacyl® standart ». Un seul événement a été considéré comme possiblement en relation avec l'acide tranéxamique, Il s'agit d'un syndrome coronaire aigu survenu à J1 de la chirurgie chez une femme de 84 ans (groupe « Exacyl® prolongé »). Cette patiente a présenté un SCA en période critique post-opératoire, une complication post-opératoire a été considérée comme une autre cause possible.</p>
19.3	<p><b>- Conclusion :</b></p> <p>L'utilisation d' Exacyl® en protocole standart ou prolongé réduit significativement les pertes sanguines peri-opératoires des arthroplasties de hanche bénéficiant d'une anticoagulation par Rivaroxaban et ce sans augmentation du risque thromboembolique.</p> <p>En conclusion, notre méthodologie utilisée pour l'estimation des pertes sanguines réelles et le schéma thérapeutique proposé pour l'administration de l'Exacyl® dans un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé contre placebo ont fourni des preuves de haut niveau d'efficacité et de sécurité de l'Exacyl® IV (intraveineux) chez des patients bénéficiant d'une PTH de première intention. Nous avons mis en évidence une non-infériorité du protocole « Exacyl® standart » versus « Exacyl® prolongé » au regard de son efficacité et de sa sécurité d'emploi (saignements majeurs et mineurs, SCA, événements thromboemboliques).</p>
20	Date du rapport : 23/08/2018
21	Numéro EudraCT : 2015-000107-94
22	<p>Date de transmission du rapport :</p> <p>Signature :</p> <p>Nom / qualité :</p> <div style="text-align: center;"> <p>23 AOUT 2018</p> <p>Pour le Directeur Général et par Délégation le Directeur Adjoint</p>  <p>Rémi BRAJEUL</p> </div>