



27.06.2019

## **ADENURIC (Febuxostat) und andere febuxostathaltige Arzneimittel: erhöhtes Risiko für kardiovaskulär bedingte Mortalität und Gesamtmortalität bei mit Febuxostat behandelten Patienten in der CARES-Studie**

**Sehr geehrte Damen und Herren,**

die Zulassungsinhaber von febuxostathaltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes informieren:

### ***Zusammenfassung***

- In einer klinischen Phase-IV-Studie (der CARES-Studie) an Patienten mit Gicht und einer schweren kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte wurde bei Patienten, die mit Febuxostat behandelt wurden, ein signifikant höheres Risiko für Gesamtmortalität und für kardiovaskulär bedingte Todesfälle beobachtet als bei Patienten, die mit Allopurinol behandelt wurden.
- Bei Patienten mit bestehender schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder instabile Angina Pectoris) sollte die Behandlung mit Febuxostat vermieden werden, es sei denn, es bestehen keine anderen Therapiemöglichkeiten.

### ***Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken***

Febuxostat ist ein nicht Purin-selektiver Inhibitor der Xanthinoxidase, der eine antihyperurikämische Wirkung durch Reduzierung der Harnsäurebildung bewirkt.

Febuxostat in Dosen von 80 mg und 120 mg wird angewendet zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis).

Außerdem wird Febuxostat 120 mg angewendet zur Vorbeugung und Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlysesyndrom (TLS) unterziehen.

### *Die CARES-Studie*

Die Phase-IV-Studie CARES (*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities*, TMX-67\_301) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Nichtunterlegenheitsstudie, die in den USA, Kanada und Mexiko durchgeführt wurde, um die kardiovaskuläre Sicherheit von Febuxostat und Allopurinol bei Patienten mit Gicht und schweren kardiovaskulären Komorbiditäten zu untersuchen. Es wurden mehr als 6.000 Patienten rekrutiert, um die Ergebnisse für kardiovaskuläre Ereignisse bei der Anwendung von Febuxostat mit denen bei Allopurinol zu vergleichen.

Der primäre Endpunkt bei CARES war der Zeitpunkt des ersten Auftretens von schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (MACE), die sich aus nicht-tödlichem Herzinfarkt (MI), nicht-tödlichem Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und instabiler Angina Pectoris mit dringender Koronarrevaskularisation zusammensetzen. Es erfolgte eine Intention-to-Treat-Analyse (ITT) der primären und sekundären Endpunkte, wobei alle Patienten einbezogen wurden, die randomisiert worden waren und mindestens eine Dosis der doppelt verblindeten Studienmedikation erhalten hatten.

Insgesamt 56,6 % der Patienten brachen die Prüfbehandlung vorzeitig ab und 45 % der Patienten erschienen während der Studie nicht zu allen Untersuchungen. Insgesamt 6.190 Patienten wurden im Median 32 Monate lang begleitet, die Behandlungsdauer betrug im Median 728 Tage bei Patienten in der Febuxostat-Gruppe (n = 3.098) und 719 Tage in der Allopurinol-Gruppe (n = 3.092).

Der primäre MACE-Endpunkt trat mit vergleichbarer Häufigkeit in den Febuxostat- und Allopurinol-Behandlungsgruppen auf (10,8 % vs. 10,4 % der Patienten; Hazard Ratio [HR] 1,03; 95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,87-1,23).

Bei der Analyse der einzelnen Faktoren von MACE (sekundärer Endpunkt) war die Häufigkeit von Todesfällen durch kardiovaskuläre Ursachen bei Febuxostat signifikant höher als bei Allopurinol (4,3 % vs. 3,2 % der Patienten; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Die Häufigkeiten der anderen MACE-Ereignisse waren in der Febuxostat- und der Allopurinol-Gruppe vergleichbar, d. h. nicht-tödlicher MI (3,6 % vs. 3,8 % der Patienten; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), nicht-tödlicher Schlaganfall (2,3 % vs. 2,3 % der Patienten; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) und dringende Koronarrevaskularisation wegen instabiler Angina Pectoris (1,6 % vs. 1,8 % der Patienten; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Die Gesamtmortalität war bei Febuxostat ebenfalls signifikant höher als bei Allopurinol (7,8 % vs. 6,4 % der Patienten, HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), was hauptsächlich auf der höheren Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen in dieser Gruppe beruht.

### *FAST-Studie*

In Europa wurde von den EU-Regulierungsbehörden die Phase-IV-Studie FAST (*Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial*) gefordert, um die Sicherheit von Febuxostat im Vergleich zu Allopurinol bei Patienten mit chronischer symptomatischer Hyperurikämie und kardiovaskulären Risikofaktoren zu untersuchen. Die Studie läuft derzeit noch und die Ergebnisse werden bis zum zweiten Quartal 2020 erwartet.

Die Fachinformation und die Packungsbeilage werden aktualisiert, um die Ergebnisse der CARES-Studie widerzuspiegeln und um spezifische Empfehlungen für die verschreibenden Ärzte aufzunehmen.

## **Aufruf zur Meldung**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an die Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen über das nationale Meldesystem anzeigen: beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken) oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle febuxostathaltigen Arzneimittel und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

## **Anlaufstellen der Unternehmen**

1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, [www.1apharma.de](http://www.1apharma.de)

AbZ GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.abz.de](http://www.abz.de)

Accord Healthcare B.V., Winthontlaan 200, Postbus 85183, 3508 AD Utrecht, [www.accord-healthcare.de](http://www.accord-healthcare.de)

ALIUD PHARMA GmbH, Gottlieb-Daimler-Straße 19, 89150 Laichingen, [www.aliud.de](http://www.aliud.de)

axicorp Pharma GmbH, Max-Planck-Str. 36b, 61381 Friedrichsdorf, [www.axicorp.de](http://www.axicorp.de)

BERLIN-CHEMIE AG (Menarini International Operations Luxembourg S.A.), Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, [www.berlin-chemie.de](http://www.berlin-chemie.de)

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de)

CC-Pharma GmbH, In den Feldern 2, 54570 Densborn, [www.cc-pharma.de](http://www.cc-pharma.de)

Glenmark Arzneimittel GmbH, Industriestraße 31, 82194 Gröbenzell, [www.glenmark.de](http://www.glenmark.de)

HAEMATO PHARM GmbH, Lilienthalstr. 5c, 12529 Schönefeld, [www.haemato.de](http://www.haemato.de)

Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Südwestpark 50, 90449 Nürnberg, [www.heumann.de](http://www.heumann.de)

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)

Mylan dura GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstraße 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, [www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)

PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.puren-pharma.de](http://www.puren-pharma.de)

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, [www.tad.de](http://www.tad.de)

Vivanta Generics s.r.o., Trtinova 260,1, Cakovice, 196 00 Prague 9, CZ, Company no: 04472101, [www.vivantagenerics.com](http://www.vivantagenerics.com)

Warren Generics s.r.o., U staré tvrže 285/21, Třeboradice, 196 00 Prague 9, Czech Republic, [www.warrengenerics.com](http://www.warrengenerics.com)

Zentiva Pharma GmbH, Brüningstr. 50, 65926 Frankfurt am Main, [www.zentiva.de](http://www.zentiva.de)

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim-[www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

## **Literatur:**

[1] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378(13):1200–1210.

[2] MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014; 4(7):e005354.