

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

## **Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG**

### **Rechtstreekse mededeling aan de Gezondheidszorgbeoefenaars**

27 juni 2019

#### **Febuxostat (Adenuric): verhoogd risico op cardiovasculair overlijden en het risico op overlijden door welke oorzaak ook, bij patiënten behandeld met febuxostat in de CARES-studie**

##### **Geachte Professor, Geachte Dokter, Geachte Apotheker,**

In overeenkomst met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency), en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), willen de vergunninghouders voor het in de handel brengen (VHB) van producten die febuxostat bevatten u over het volgende informeren:

##### ***Samenvatting***

- In een fase IV klinische studie (de CARES-studie) onder patiënten met jicht en een voorgeschiedenis van ernstige hart- en vaatziekten werd een significant hoger risico waargenomen op overlijden door welke oorzaak ook, en cardiovasculair gerelateerd overlijden bij patiënten die werden behandeld met febuxostat vergeleken met patiënten behandeld met allopurinol.
- Bij patiënten met reeds bestaande ernstige hart- en vaatziekten (bijvoorbeeld myocardinfarct, beroerte of instabiele angina) moet behandeling met febuxostat worden vermeden, tenzij er geen andere passende behandelingsmogelijkheden zijn.

##### ***Algemene informatie over het veiligheidsprobleem***

Febuxostat is een niet-purine selectieve remmer van xanthine-oxidase die een antihyperurikemische activiteit vertoont door de vorming van urinezuur te verminderen.

Febuxostat is, in doses van 80 mg en 120 mg, geïndiceerd voor de behandeling van chronische hyperurikemie bij aandoeningen waarbij uraatafzetting al is opgetreden (inclusief een ziektegeschiedenis met, of aanwezigheid van, jichtknobbels en/of jicht).

Febuxostat 120 mg is eveneens geïndiceerd voor preventie en behandeling van hyperurikemie bij volwassen patiënten die chemotherapie ondergaan voor hematologische maligne aandoeningen met een middelmatig tot hoog risico op tumorlysisyndroom (TLS).

##### ***De CARES-studie***

De fase IV CARES (cardiovasculaire veiligheid van febuxostat en allopurinol bij patiënten met jicht en hart- en vaatziekten comorbiditeiten)-studie (TMX-67\_301) is een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, non-inferioriteit onderzoek dat in de VS, Canada en Mexico is uitgevoerd voor de

beoordeling van de cardiovasculaire veiligheid van febuxostat en allopurinol bij proefpersonen met jicht en ernstige cardiovasculaire comorbiditeiten. Meer dan 6.000 personen namen aan het onderzoek deel om de cardiovasculaire resultaten met febuxostat versus allopurinol te vergelijken.

Het primaire eindpunt van CARES was de tijd tot het eerste voorval van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (MACE - major adverse cardiovascular events), die bestonden uit niet-fataal myocardinfarct (MI), niet-fatale beroerte, overlijden door hart- en vaatziekten en onstabiele angina met dringende coronaire revascularisatie. De (primaire en secundaire) eindpunten werden geanalyseerd volgens de intention-to-treat (ITT) analyse, waaronder alle proefpersonen die waren gerandomiseerd en die ten minste één dosis van een van de geneesmiddelen kregen toegediend, die in de dubbelblinde studie werden gebruikt.

In totaal stakten 56,6% van de patiënten de behandeling, toegediend in het kader van de studie, voortijdig, en rondten 45% van de patiënten niet alle bezoeken in het kader van de studie af. In totaal werden 6.190 patiënten gevolgd gedurende mediaan 32 maanden, en de mediane duur van de blootstelling was 728 voor patiënten in febuxostat-groep (n=3.098) en 719 dagen in de allopurinol-groep (n=3.092).

Het primaire MACE-eindpunt werd met vergelijkbare percentages waargenomen in de febuxostat- en allopurinol-behandelgroepen (respectievelijk 10,8% vs. 10,4% van de patiënten; hazard ratio [HR] 1,03; tweezijdig herhaald 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,87-1,23).

In de analyse van de afzonderlijke componenten van MACE (secundair eindpunt), was het percentage overlijden door hart- en vaatziekten significant hoger met febuxostat dan met allopurinol (4,3% vs. 3,2% van de patiënten; HR 1,34; 95% BI 1,03-1,73). De percentages van andere MACE-voorvallen waren in de febuxostat- en allopurinol-groepen vergelijkbaar, d.w.z. niet-fataal MI (3,6% vs. 3,8% van de patiënten; HR 0,93; 95% BI 0,72-1,21), niet-fatale beroerte (2,3% vs. 2,3% van de patiënten; HR 1,01; 95% BI 0,73-1,41) en dringende revascularisatie door instabiele angina (1,6% vs. 1,8% van de patiënten; HR 0,86; 95% BI 0,59-1,26). Het percentage overlijden, door welke oorzaak dan ook, was ook significant hoger met febuxostat dan bij allopurinol (7,8% vs. 6,4% van de patiënten; HR 1,22; 95% BI 1,01-1,47), wat voornamelijk werd veroorzaakt door het hoge percentage overledenen door hart- en vaatziekten in deze groep.

#### *FAST-studie*

In Europa is door de Europese autoriteiten opdracht gegeven tot de fase IV FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial - Febuxostat vs Allopurinol gestroomlijnde studie) om de veiligheid te beoordelen van febuxostat vs allopurinol bij patiënten met chronische symptomatische hyperurikemie en één cardiovasculair risicofactor. De studie loopt momenteel en de resultaten worden verwacht in het tweede kwartaal van 2020.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter voor de patiënt zullen worden bijgewerkt om de resultaten van de CARES-studie weer te geven en om specifieke aanbevelingen voor voorschrijvers op te nemen.

### **Melden van bijwerkingen**

Het is belangrijk om na de vergunning van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Febuxostat te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via

www.gelefiche.be of via de "papieren gele fiche" die op verzoek beschikbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG - Afdeling Vigilantie – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per email naar [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van deze geneesmiddelen kunnen ook worden gemeld aan de dienst farmacovigilantie van de betrokken firma's via de contactgegevens in bijlage 1.

### **Vraag voor bijkomende informatie**

Indien u verdere vragen heeft of informatie nodig heeft, kunt u contact opnemen met de personen/departementen vermeld in bijlage 1.

Met vriendelijke groeten,



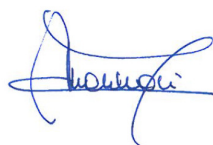
Dr. Cathy Vervaet  
Medical Director  
Verantwoordelijke voor de informatie  
Menarini Benelux N.V./SA.



Ann Osselaere  
Quality Assurance & Drug Safety Manager  
EG NV/SA



Christine Demuyser  
Affiliate Safety Representative  
Mylan b.v.b.a



Ines Marinovic  
Country Medical Manager  
Teva Pharma Belgium N.V./S.A.

### **Literatuur:**

[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.

**Bijlage 1: Lijst van de betrokken vergunningshouders, hun product en contactgegevens**

<b>Firma</b>	<b>Product</b>	<b>Contact Farmacovigilantie</b>	<b>Contact Medische Informatie</b>
<b>Menarini Benelux N.V./S.A.</b>	<b>Adenuric</b>	<a href="mailto:drugsafety@menarini.be">drugsafety@menarini.be</a> Tel.: +32 2 720 95 40 Fax: +32 2 709 08 63	<a href="mailto:medical@menarini.be">medical@menarini.be</a>
<b>Mylan b.v.b.a</b>	<b>Febuxostat Mylan</b>	<a href="mailto:phv.belgium@mylan.be">phv.belgium@mylan.be</a> Tel : + 32 2 658 61 23 Fax : +32 2 658 61 10	<a href="mailto:Info@mylan.be">Info@mylan.be</a>
<b>EG</b>	<b>Febuxostat EG</b>	<a href="mailto:phvig@eg.be">phvig@eg.be</a> Tel: +32 2 479 78 78 Fax: + 32 2 479 45 45	<a href="mailto:medical.information@eg.be">medical.information@eg.be</a>
<b>Teva Pharma Belgium N.V./S.A.</b>	<b>Febuxostat Teva</b>	<a href="mailto:safety.belgium@tevabelgium.be">safety.belgium@tevabelgium.be</a> Tel: + 32 3 820 73 73	<a href="mailto:medinfo.belgium@tevabelgium.be">medinfo.belgium@tevabelgium.be</a>