NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

27 Giugno 2019

ADENURIC (febuxostat): aumento del rischio di morte cardiovascolare e mortalità per qualsiasi causa nei pazienti trattati con febuxostat nell'ambito dello studio CARES

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,
Menarini International Operations Luxembourg S.A., in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e la l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera comunicarLe quanto segue:

Riepilogo

- In uno studio clinico di fase IV (lo studio CARES) condotto su pazienti affetti da gotta con un'anamnesi di malattia cardiovascolare (CV) importante, è stato osservato un rischio significativamente maggiore di mortalità per qualsiasi causa e di morte per cause cardiovascolari nei pazienti trattati con febuxostat rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo.
- Il trattamento con febuxostat nei pazienti con malattia CV importante preesistente (ad esempio infarto miocardico, ictus o angina instabile) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate .

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

Febuxostat è un inibitore selettivo non purinico della xantina ossidasi che manifesta un'attività anti-iperuricemica riducendo la formazione di acido urico.

Febuxostat, alle dosi di 80 mg e 120 mg, è indicato per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa l'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa).

Inoltre, febuxostat 120 mg è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'iperuricemia in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per neoplasie ematologiche maligne con un rischio da intermedio ad alto di sindrome da lisi tumorale (TLS).

Lo studio CARES

Lo studio di fase IV CARES (*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities)* - Sicurezza cardiovascolare di febuxostat e allopurinolo nei pazienti con gotta e comorbilità cardiovascolari (TMX-67_301) - era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità condotto negli Stati Uniti, in Canada e in Messico per la valutazione della sicurezza CV di febuxostat e di allopurinolo in soggetti con gotta e comorbilità cardiovascolari importanti. Sono stati reclutati più di 6.000 pazienti per confrontare gli esiti CV avuti con febuxostat rispetto ad allopurinolo.

L'endpoint primario dello studio CARES era il tempo intercorso fino al primo riscontro di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), endopint composito di infarto miocardico (IM) non fatale, ictus non fatale, morte CV e angina instabile con rivascolarizzazione coronarica urgente. Gli endpoint (primari e secondari) sono stati analizzati sulla base dell'analisi *intention-to-treat* (ITT) comprensiva di tutti i soggetti randomizzati e trattati con almeno una dose del farmaco dello studio in doppio cieco.

Complessivamente, il 56,6% dei pazienti ha interrotto in anticipo il trattamento dello studio e il 45% dei pazienti non ha completato tutte le visite dello studio. In totale, 6.190 pazienti sono stati seguiti per una mediana di 32 mesi e la durata mediana di esposizione è stata di 728 giorni per i pazienti del gruppo febuxostat (n=3.098) e di 719 giorni nel gruppo allopurinolo (n=3.092).

L'endpoint primario dei MACE ha mostrato percentuali simili nel gruppo di trattamento con febuxostat e nel gruppo di trattamento con allopurinolo (10,8% vs. 10,4% dei pazienti, rispettivamente; rapporto di rischio [HR] 1,03; intervallo di confidenza [IC] al 95% ripetuto bilaterale 0,87-1,23).

Nell'analisi dei singoli componenti dei MACE (endpoint secondario), la percentuale di morti CV è risultata significativamente maggiore con febuxostat rispetto ad allopurinolo (4,3% vs. 3,2% dei pazienti; HR 1,34; IC al 95% 1,03-1,73). Le percentuali degli altri eventi MACE, vale a dire IM non fatale (3,6% vs. 3,8% dei pazienti; HR 0,93; IC al 95% 0,72-1,21), ictus non fatale (2,3% vs. 2,3% dei pazienti; HR 1,01; IC al 95% 0,73-1,41) e rivascolarizzazione urgente a causa di angina instabile (1,6% vs. 1,8% dei pazienti; HR 0,86; IC al 95% 0,59-1,26), sono risultate simili nei gruppi febuxostat e allopurinolo. Anche la percentuale di mortalità per qualsiasi causa è stata significativamente maggiore con febuxostat rispetto ad allopurinolo (7,8% vs. 6,4% dei pazienti; HR 1,22; IC al 95% 1,01-1,47), principalmente a causa della percentuale maggiore di morti CV in tale gruppo.

Studio FAST

In Europa, le autorità regolatiorie dell'UE hanno richiesto uno studio di fase IV FAST (*Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial*) - Studio semplificato di confronto tra febuxostat e allopurinolo - per valutare la sicurezza di febuxostat rispetto ad allopurinolo nei pazienti con iperuricemia sintomatica cronica e fattori di rischio CV. Lo studio è attualmente in corso e i risultati sono previsti per il secondo trimestre del 2020.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo per il paziente saranno aggiornati in base ai risultati dello studio CARES e con l'inserimento di raccomandazioni specifiche per i medici prescrittori.

Invito alla segnalazione

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa o direttamente on-line all'indirizzo http://www.vigifarmaco.it

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso, oppure direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Bibliografia:

[1] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. NEngl 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.