



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Juillet 2019

Fébuxostat : risque accru, chez les patients traités par fébuxostat et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire majeure, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues (étude CARES)

Information destinée aux médecins généralistes, rhumatologues, orthopédistes, gériatres, internistes, cardiologues, oncologues, hématologues, pharmaciens d'officine et hospitaliers.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de spécialités contenant du fébuxostat souhaitent vous communiquer les informations suivantes.

Résumé

- **Au cours d'une étude clinique de phase IV (étude CARES) menée sur des patients atteints de goutte et présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire (CV) majeure, on observait un risque significativement accru de mortalité toutes causes confondues et de décès de cause CV chez les patients traités par fébuxostat par rapport aux patients traités par allopurinol.**
- **Le traitement par fébuxostat chez des patients présentant une maladie CV majeure préexistante (par ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou angor instable) doit être évité, sauf si aucune autre option thérapeutique n'est appropriée.**

Informations complémentaires

Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique et sélectif de la xanthine oxydase qui exerce une activité hypouricémiante en réduisant la formation d'acide urique.

Le fébuxostat, à des doses de 80 mg et 120 mg, est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).

En outre, le fébuxostat 120 mg est indiqué dans la prévention et le traitement de l'hyperuricémie, chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de syndrome de lyse tumorale (SLT).

Étude CARES (1)

L'étude CARES de phase IV (sécurité cardiovasculaire du fébuxostat et de l'allopurinol chez des patients atteints de goutte et de comorbidités cardiovasculaires) (TMX-67_301) était une étude multicentrique de non-infériorité, randomisée et en double aveugle, réalisée aux États-Unis, au Canada et au Mexique. Elle visait à évaluer la sécurité cardiovasculaire du fébuxostat et de l'allopurinol chez les patients atteints de goutte et de comorbidités cardiovasculaires majeures. Plus de 6 000 patients avaient été inclus afin de comparer les résultats CV du fébuxostat par rapport à ceux de l'allopurinol.

Le critère d'évaluation principal de l'étude CARES était le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE), un composite d'infarctus du myocarde non fatals, d'AVC non fatals, de décès de cause CV et d'angor instable avec une revascularisation coronaire en urgence. Les critères d'évaluation (principal et secondaire) ont été

analysés conformément à l'analyse en intention de traiter (ITT), qui incluait tous les patients qui ont été randomisés et qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude en double aveugle.

Globalement, 56,6 % des patients ont interrompu le traitement à l'étude de manière prématurée et 45 % des patients n'ont pas terminé toutes les visites de l'étude. Au total, 6 190 patients ont été suivis sur une moyenne de 32 mois et la durée moyenne d'exposition était de 728 jours pour les patients dans le groupe fébuxostat (n=3 098) et 719 jours dans le groupe allopurinol (n=3 092).

Le critère d'évaluation principal MACE a été obtenu à des taux similaires dans les groupes de traitement fébuxostat et allopurinol (10,8 % par rapport à 10,4 % de patients, respectivement ; hazard ratio [HR] 1,03 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % répété bilatéral 0,87-1,23).

En analysant les composants individuels de MACE (critère d'évaluation secondaire), le taux de décès de cause CV était significativement plus élevé avec le traitement par fébuxostat qu'avec le traitement par allopurinol (4,3 % par rapport à 3,2 % de patients ; HR 1,34 ; IC à 95 % 1,03-1,73). Les taux des autres événements MACE étaient similaires dans les groupes fébuxostat et allopurinol, c'est-à-dire les infarctus du myocarde non-fatals (3,6 % par rapport à 3,8 % des patients ; HR 0,93 ; IC à 95 % 0,72-1,21), les AVC non-fatals (2,3 % par rapport à 2,3 % des patients ; HR 1,01 ; IC à 95 % 0,73-1,41) et une revascularisation en urgence due à un angor instable (1,6 % par rapport à 1,8 % des patients ; HR 0,86 ; IC à 95 % 0,59-1,26). Le taux de mortalité toutes causes confondues était également significativement plus élevé avec le traitement par fébuxostat qu'avec le traitement par allopurinol (7,8 % par rapport à 6,4 % des patients ; HR 1,22 ; IC à 95 % 1,01-1,47), principalement en raison du taux plus élevé de décès de cause CV dans ce groupe.

Étude FAST (2)

En Europe, l'étude de phase IV FAST (*Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial*) a été requise par les autorités réglementaires européennes dans l'optique d'évaluer le profil de sécurité du fébuxostat en comparaison avec l'allopurinol chez des patients présentant une hyperuricémie symptomatique chronique et un facteur de risque CV. L'étude est actuellement en cours et les résultats sont attendus avant le deuxième trimestre 2020.

Le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'information au patient seront mis à jour afin d'inclure les résultats de l'étude CARES ainsi que des recommandations spécifiques pour les médecins qui prescriront ces produits.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

[La liste des spécialités contenant du fébuxostat est disponible sur la base publique des médicaments.](#)

Références

[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.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>