

27. juni 2019

Febuxostat: øget risiko for kardiovaskulær død samt øget samlet dødelighed hos patienter behandlet med febuxostat i CARES-studiet

Kære sundhedspersonale,

Indehaverne af markedsføringstilladelsen (MAH'er) for produkter indeholdende febuxostat og Lægemiddelstyrelsen vil efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) gerne informere dig om følgende:

Resumé

- **I et fase IV klinisk forsøg (CARES-forsøget) hos patienter med gigt og alvorlig kardiovaskulær (CV) sygdom i anamnesen, blev der observeret en signifikant højere samlet dødelighed og for CV-relateret død hos patienter behandlet med febuxostat sammenlignet med patienter behandlet med allopurinol.**
- **Behandling med febuxostat hos patienter med eksisterende svær CV-sygdom (f.eks. myokardieinfarkt, apopleksi eller ustabil angina) bør undgås, medmindre ingen andre behandlingsmuligheder er egnede.**

Baggrunden for sikkerhedsindsatsen

Febuxostat er en non-purin selektiv hæmmer af xanthinoxidase, som udviser anti-hyperurikæmisk aktivitet ved at reducere dannelsen af urinsyre.

Febuxostat i en dosis på 80 mg og 120 mg er indiceret til behandling af kronisk hyperurikæmi under forhold, hvor der allerede er forekommet urataflejring (herunder en anamnese med eller aktuel forekomst tophi og/eller arthritis urica).

Derudover er febuxostat 120 mg indiceret til forebyggelse og behandling af hyperurikæmi hos voksne patienter, der gennemgår kemoterapi for hæmatologiske maligniteter ved middel eller høj risiko for tumorlysesyndrom (TLS).

CARES-studiet

Fase IV CARES (Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities) -forsøget (TMX-67_301) var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, non-inferioritetsforsøg gennemført i USA, Canada og Mexico til evaluering af CV-sikkerheden ved febuxostat og allopurinol hos forsøgspersoner med gigt og svære kardiovaskulære komorbiditeter. Der blev rekrutteret mere end 6.000 patienter for at sammenligne CV-resultater med febuxostat versus allopurinol.

Det primære endepunkt i CARES var tid til første forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), en samtidig forekomst af ikke-fatal myokardieinfarkt (MI), ikke-fatal apopleksi, CV-død og ustabil angina med akut koronar revaskularisering. Endepunkterne (primære og sekundære) blev analyseret i overensstemmelse med intention-to-treat (ITT)-analysen omfattende alle forsøgspersoner, der blev randomiseret og fik mindst en dosis af det dobbeltblindede forsøgslægemiddel.

I alt afbrudte 56,6 % af patienterne forsøget før tid , og 45 % af patienterne fuldførte ikke alle forsøgsbesøg. I alt blev 6.190 patienter fulgt i gennemsnitligt 32 måneder, og den gennemsnitlige varighed af eksponeringen var 728 dage for patienter i febuxostat-gruppen (n=3.098) og 719 dage i allopurinolgruppen (n=3.092).

Det primære MACE-endepunkt forekom ved lignende rater i febuxostat- og allopurinol-behandlingsgrupperne (henholdsvis 10,8 % og 10,4 % af patienterne; fareratio [HR] 1,03; to-sidet gentaget 95 % konfidensinterval [CI] 0,87-1,23).

I analysen af de enkelte komponenter af MACE (sekundært endepunkt), var raten af CV-dødsfald signifikant højere med febuxostat end med allopurinol (4,3 % kontra 3,2 % af patienterne; HR 1,34; 95 % CI 1,03-1,73). Raterne af de øvrige MACE-hændelser var ensartede i febuxostat- og allopurinol-grupperne, dvs. ikke-fatalt MI (3,6 % kontra 3,8 % af patienterne; HR 0,93; 95 % CI 0,72-1,21), ikke-fatal apopleksi (2,3 % kontra 2,3 % af patienterne; HR 1,01; 95 % CI 0,73-1,41) og akut revaskularisering på grund af ustabil angina (1,6 % kontra 1,8 % af patienterne; HR 0,86; 95 % CI 0,59-1,26). Andelen af den samlede dødelighed var også signifikant højere med febuxostat end med allopurinol (7,8 % kontra 6,4 % af patienterne; HR 1,22; 95 % CI 1,01-1,47), hvilket hovedsageligt skyldtes den højere rate af CV-dødsfald i den pågældende gruppe.

FAST- studiet

I Europa har EUs regulerende myndigheder krævet, at fase IV FAST (Febuxostat vs. Allopurinol Streamlined Trial) -forsøget blev gennemført for evaluering af sikkerheden ved febuxostat sammenlignet med allopurinol hos patients med kronisk symptomatisk hyperurikæmi og CV risikofaktor. Forsøget er i gang, og resultaterne forventes af foreligge andet kvartal af 2020.

Produktresuméet og patient informationsfolderen vil blive opdateret, så de afspejler CARES-forsøgets resultater og inkluderer specifikke anbefalinger for ordinerende læger.

Indberetning af bivirkninger

Når et lægemiddel er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtigt. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
E-mail: ADR@DKMA.dk
Telefon: 4488 9595
www.meldenbivirkning.dk/

eller

Kontakt til virksomheden

- **Mylan AB**, e-mail: info.dk@mylan.com, telefon: +45 44 52 88 88
- **Teva Denmark A/S**, e-mail: info@tevapharm.dk, telefon: +45 44 98 55 11

- Pharmathen S.A., e-mail: kharos@pharmathen.com, telefon: +30 210 66 04 300
- Accord Healthcare, telefon: +31 0308506014
- KRKA Sverige AB, e-mail: info.SE@krka.biz, telefon: +46 8 643 67 66
- Laboratorios Liconsa (Medical Valley Invest S.A.), e-mail: egona.gil@chemsys.net, telefon: +34 93 330 62 12
- PharmaLex Denmark A/S, e-mail: PV-nordic@pharmalex.com, telefon: +45 20 40 66 91

Kontaktperson: Ditte Nygaard, PharmaLex Denmark A/S

Underskrift: 

Litteraturreferencer:

[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.