

26.06.2019

ADENURIC (febuxostat): ökad risk för dödlighet i kardiovaskulära sjukdomar och total mortalitet för patienter som behandlats med febuxostat i CARES-studien

Bäste sjukvårdspersonal,

Menarini International Operations Luxembourg S.A. vill i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Läkemedelsverket informera dig om följande:

Sammanfattning

- I en klinisk fas IV-studie (CARES-studien) på patienter med gikt och anamnes på betydelsefull kardiovaskulär sjukdom, observerades en betydligt högre risk för total mortalitet och dödlighet i kardiovaskulära sjukdom för patienter som behandlades med febuxostat jämfört med patienter som behandlades med allopurinol.
- Behandling med febuxostat till patienter med redan befintliga kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. hjärtinfarkt, stroke eller instabil angina) ska undvikas förutom när det inte finns några andra lämpliga behandlingsalternativ.

Bakgrunden till säkerhetsproblemet

Febuxostat är en icke-purinsektiv xantinoxidashämmare som uppvisar antihyperurikemisk aktivitet genom att minska mängden bildad urinsyra.

Febuxostat i doserna 80 mg och 120 mg är indicerat för behandling av kronisk hyperurikemi vid tillstånd då uratutfällning redan har skett (inklusive anamnes på, eller förekomst av, tofus och/eller giktartrit).

Dessutom är febuxostat 120 mg indicerat för prevention och behandling av hyperurikemi hos vuxna patienter som genomgår kemoterapi för hematologiska maligniteter och som har medelhög till hög risk för tumörlyssyndrom.

CARES-studien

Fas IV-studien CARES (Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities (kardiovaskulär säkerhet av febuxostat och allopurinol för patienter med gikt och kardiovaskulära komorbiditeter)) (TMX-67_301), var en multicenter, randomiserad, dubbelblind så kallad non-inferiority studie som utfördes i USA, Kanada och Mexiko för att utvärdera den kardiovaskulära säkerheten av febuxostat och allopurinol för patienter med gikt och kardiovaskulär komorbiditet. Mer än 6 000 patienter rekryterades för att jämföra kardiovaskulära utfallsmått vid behandling med febuxostat jämfört med vid behandling med allopurinol.

Det primära utfallsmåttet i CARES var tid till att den första större negativa kardiovaskulära händelsen inträffade, ett sammansatt utfallsmått där icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödligt stroke, död i kardiovaskulära sjukdomar och instabil angina, som kräver akut koronar revaskularisering, ingick. De

primära och sekundära utfallsmåtten analyserades i enlighet med så kallad ITT (intention-to-treat)-analys i vilken alla patienter som var randomiserade och fick minst en dos av det dubbelblinda studieläkemedlet fick ingå.

Sammanlagt 56,6 % av patienterna avbröt studiebehandlingen i förtid och 45 % av patienterna slutförde inte alla sina studiebesök. Sammanlagt 6 190 patienter följdes under en medianperiod på 32 månader och mediantiden för exponering var 728 dagar för patienter i gruppen som fick febuxostat (n=3 098) och 719 dagar för gruppen som fick allopurinol (n=3 092).

Det primära effektmåttet större negativa kardiovaskulära händelser inträffade med ungefär samma frekvens i grupperna som behandlades med febuxostat och allopurinol (10,8 % respektive 10,4 % av patienterna; riskkvot (hazard ratio) 1,03; dubbelsidig upprepat 95 % konfidensintervall 0,87-1,23).

Vid analys av de enskilda komponenterna i det sammansatta effektmåttet större negativa kardiovaskulära händelser (sekundärt effektmått), var frekvensen av kardiovaskulära dödsfall betydligt högre med febuxostat än med allopurinol (4,3 % jämfört med 3,2 % av patienterna; riskkvot 1,34; 95 % konfidensintervall 1,03-1,73). Frekvensen av andra av större negativa kardiovaskulära händelser var snarlik i grupperna som fick febuxostat och allopurinol och dessa händelser var alltså icke-dödlig hjärtinfarkt (3,6 % jämfört med 3,8 % av patienterna; riskkvot 0,93; 95 % konfidensintervall 0,72-1,21), icke-dödligt stroke (2,3 % jämfört med 2,3 % av patienterna; riskkvot 1,01; 95 % konfidensintervall 0,73-1,41) och akut revaskularisering p.g.a. instabil angina (1,6 % jämfört med 1,8 % av patienterna; riskkvot 0,86; 95 % konfidensintervall 0,59-1,26). Den totala mortalitet var också betydligt högre med febuxostat än med allopurinol (7,8 % jämfört med 6,4 % av patienterna; riskkvot 1,22; 95 % konfidensintervall 1,01-1,47), vilket huvudsakligen berodde på högre frekvens av kardiovaskulära mortalitet i denna grupp.

FAST-studien

I Europa har fas IV-studien FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial (febuxostat jämfört med allopurinol i en strömlinjeformad studie)) krävts av EU:s tillsynsmyndigheter för att utvärdera säkerheten av febuxostat jämfört med allopurinol för patienter med kronisk symtomatisk hyperurikemi och en kardiovaskulär riskfaktor. Studien pågår för närvarande och resultat förväntas under det andra kvartalet av 2020.

Produktresumén och patientinformationsbladet (bipacksedeln) kommer att uppdateras för att spegla resultaten från CARES-studien och för att inkludera specifika rekommendationer för ordinerande läkare.

Biverkningsrapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar av läkemedel till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se)

Kontaktinformation om företag

Oriola Corporation

P.O. Box 8, FI-02101 ESPOO, FINLAND

Phone: +358 10 4398 238/+358 10 3252 094

Fax: +358 10 2961139

Email: pharmacovigilance@oriola.com


Dr. Francesco Sarlo, MD
European Qualified Person for Pharmacovigilance
Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Referenser:

[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.