

27.06.2019

## **Økt risiko for død av alle årsaker og kardiovaskulær død hos pasienter behandlet med febuxostat**

### **Kjære helsepersonell,**

Menarini International Operations Luxembourg S.A. ønsker i samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk å informere om følgende:

### **Sammendrag**

- Det er i en klinisk studie sett betydelig økt risiko for død av alle årsaker og kardiovaskulær død hos pasienter som ble behandlet med febuxostat sammenlignet med pasienter som ble behandlet med allopurinol. Studien var en klinisk fase IV-studie (CARES-studien) og inkluderte pasienter med urinsyregikt og tidligere alvorlig kardiovaskulær sykdom.
- Unngå behandling med febuxostat hos pasienter med tidligere alvorlig kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjerteinfarkt, slag eller ustabil angina) med mindre det ikke finnes andre hensiktsmessige behandlinger.

### **Bakgrunn for sikkerhetsinformasjonen**

Febuxostat er en ikke-purinselektiv hemmer av xantinoksidase som reduserer dannelsen av urinsyre.

Febuxostat 80 mg og 120 mg er indisert til behandling av kronisk hyperurikemi der uratavsetninger allerede har oppstått (inkludert tidligere eller nåværende tofus og/eller urinsyregikt).

Febuxostat 120 mg er indisert til forebygging og behandling av hyperurikemi hos voksne pasienter som gjennomgår kjemoterapi for hematologiske maligniteter med middels til høy risiko for tumorlysesyndrom (TLS).

#### *CARES-studien*

Fase IV CARES-studien undersøkte kardiovaskulær sikkerhet for febuxostat og allopurinol hos pasienter med urinsyregikt og kardiovaskulær sykdom (TMX-67\_301). Den var en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, ikke-underlegenhetsstudie med over 6000 pasienter og ble gjennomført i USA, Canada og Mexico.

Det primære endepunktet i CARES var tid til første kardiovaskulære hendelse (MACE) som inkluderte ikke-fatalt myokardinfarkt (MI), ikke-fatalt slag, kardiovaskulær død og ustabil angina med akutt koronar revaskularisering. Endepunktene (primære og sekundære) ble analysert i henhold til Intention to Treat (ITT)-analyse, og inkluderte alle pasienter ble som randomisert og fikk minst én dose med studielegemiddelet.

Totalt avbrøt 56,6 % av pasientene behandlingen før tiden, og 45 % av pasientene fullførte ikke alle kontrollene. Totalt ble 6190 pasienter fulgt med median oppfølgingstid på 32 måneder. Medianvarigheten for eksponering var 728 dager for pasienter i febuksostat-gruppen (n=3098) og 719 dager for pasienter i allopurinol-gruppen (n=3092).

Primærendepunktet for MACE forekom like ofte i febuksostat- og allopurinol-behandlingsgruppene (henholdsvis 10,8 % mot 10,4 % av pasientene; hasardratio [HR] 1,03; tosidet gjentatt 95 % konfidensintervall [CI] 0,87–1,23).

I analysen av de individuelle komponentene i MACE (sekundærendepunkt) var forekomsten av kardiovaskulære dødsfall betydelig større med febuksostat enn allopurinol (4,3 % mot 3,2 % av pasientene; HR 1,34; 95 % CI 1,03–1,73). Forekomsten av andre MACE-hendelser var relativt lik i febuksostat- og allopurinol-gruppene, dvs. ikke-fatal MI (3,6 % mot 3,8 % av pasientene; HR 0,93; 95 % CI 0,72–1,21), ikke-fatal slag (2,3 % mot 2,3 % av pasientene; HR 1,01; 95 % CI 0,73–1,41) og akutt revaskularisering på grunn av ustabil angina (1,6 % mot 1,8 % av pasientene; HR 0,86; 95 % CI 0,59–1,26). Forekomsten av død av alle årsaker var også betydelig høyere med febuksostat enn allopurinol (7,8 % mot 6,4 % av pasientene; HR 1,22; 95 % CI 1,01–1,47). Dette skyldtes hovedsakelig høyere forekomst av kardiovaskulære død i den gruppen.

#### *FAST-studien*

I Europa har EMA krevet at firmaet gjennomfører en studie for å vurdere sikkerheten ved bruk av febuksostat hos pasienter med risiko for hjerte- og karsykdommer. Denne fase IV-studien, FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial), pågår nå og resultatene ventes i andre kvartal 2020.

Pkt 4.4, 4.8 og 5.1 i preparatomtalen og pkt 2 og 4 i pakningsvedlegget oppdateres i henhold til resultatene fra CARES-studien og for å inkludere spesifikke anbefalinger til forskrivere.

### **Rapportering av bivirkninger**

Det er viktig å rapportere mulige bivirkninger etter at et legemiddel har kommet på markedet. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema som finnes på [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **Selskapets kontaktpersoner**

Jaleh Khabirinejad, M.D.  
Pharmacovigilance Manager

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
5 Rue Eugène Ruppert, Luxembourg  
Phone: +352 26497696  
Fax: +352 26497649  
E-mail: [jkhabirinejad@menarini.lu](mailto:jkhabirinejad@menarini.lu)

#### **Referanser:**

[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.