

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA**

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	FEBUXOSTAT
Nombre comercial y presentaciones	▲ ADENURIC® (Menarini Internacional Operations Luxembourg S.A.) 28 comprimidos recubiertos de 80 mg (40,26 €) 28 comprimidos recubiertos de 120 mg (40,26 €)
Excipientes de declaración obligatoria	Lactosa
Grupo terapéutico	M04AA (Inhibidores de la producción de ácido úrico) Código ATC: M04AA03
Condiciones de dispensación	Con receta médica. Requiere visado
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Abril 2008
Fecha de comercialización	Abril 2011
Fecha de evaluación	Septiembre 2012

INDICACIONES¹

Tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El febuxostat disminuye la concentración de ácido úrico en suero mediante la inhibición selectiva de la xantina oxidasa. A concentraciones terapéuticas, el febuxostat no inhibe otras enzimas que intervienen en el metabolismo de la purina o la pirimidina.

FARMACOCINÉTICA¹

Febuxostat se absorbe rápidamente (t_{max} de 1,0-1,5 h). El porcentaje de absorción de febuxostat es al menos del 84%. La unión de febuxostat con proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99,2% (principalmente con albúmina). Se metaboliza ampliamente por conjugación mediante el sistema enzimático uridina difosfato glucuroniltransferasa y por oxidación por la vía del citocromo P450. Se han identificado 4 metabolitos hidroxilo con actividad farmacológica.

Se elimina por las rutas hepática y renal. Se excreta en heces (45%) y orina (49%).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis oral recomendada de febuxostat es de 80 mg una vez al día, con independencia de las comidas. Si el ácido úrico en suero es >6 mg/dl (357 µmol/l) después de 2-4 semanas, puede considerarse la administración de febuxostat 120 mg una vez al día.

Al iniciar el tratamiento con febuxostat, se recomienda la profilaxis de las crisis gotosas con un AINE o colchicina durante 6 meses como mínimo.

En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo.

Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse. La crisis se tratará al mismo tiempo, del modo más adecuado para el paciente.

EFICACIA CLÍNICA

Se han identificado 3 ensayos clínicos doble ciego en fase III, que evalúan la eficacia de febuxostat en pacientes con hiperuricemia (≥ 8 mg/dl) y gota.

El ensayo FACT³ (n=760) con tres grupos de tratamiento que comparó febuxostat 80 mg/día y 120 mg/día con alopurinol 300 mg/día, durante 52 semanas.

El ensayo APEX⁴ (n=1.072) con cinco grupos de tratamiento que comparaban febuxostat 80 mg/día, 120 mg/día y 240mg/día con placebo y alopurinol (300 mg/día ó 100 mg/día dependiendo de la función renal), durante 28 semanas.

El ensayo CONFIRMS⁵ (n=2.268) con tres grupos de tratamiento que comparaban febuxostat 40 mg/día y 80 mg/día con alopurinol 300 mg/día (o 200 mg/día en caso de insuficiencia renal leve-moderada), durante 6 meses.

Los tres ensayos incluyeron una profilaxis de la crisis gotosa con naproxeno (250 mg dos veces al día) o colchicina (0,6 mg al día) durante las primeras ocho o nueve semanas de tratamiento. Ninguno de los tres ensayos incluyó pacientes con insuficiencia renal grave y en el estudio FACT se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal. Entre sus limitaciones se encuentra la dosificación fija para alopurinol, que no permitió la titulación de la misma a dosis mayores de 300 mg/día, y un diferente porcentaje de abandonos entre los grupos de tratamiento (mayores para febuxostat).

La variable principal en cada ensayo fue la proporción de pacientes que conseguían un nivel de ácido úrico menor de 6 mg/dl, expresado como media de las tres últimas determinaciones mensuales (APEX y FACT) o al final de las visitas (CONFIRMS). No obstante, la disminución de hiperuricemia es una variable subrogada. A pesar de que es posible que la reducción de ácido úrico en suero se asocie con una reducción de los síntomas de la gota, la fuerza y naturaleza de esta asociación no se conoce con claridad⁶.

En los tres ensayos febuxostat fue superior a alopurinol en la reducción de niveles de ácido úrico y en la proporción de pacientes que obtuvieron niveles séricos <6 mg/dl:

- estudio FACT³: F 80 mg: 53%, F 120 mg: 62% y A 300 mg: 21%
- estudio APEX⁴: F 80 mg: 48%, F 120 mg: 65% y A 300/100 mg: 22%
- estudio CONFIRMS⁵: F 80 mg: 67,1% y A 300/200 mg: 42,1%

La utilización en los ensayos clínicos de alopurinol a dosis fijas de 300 mg/día, sin que se realice titulación de la dosis (dosis máxima autorizada de 800-900 mg/día) puede haber sobreestimado la eficacia comparada de febuxostat.

Habría que valorar otras variables clínicas, como la reducción del número de crisis gotosas². Durante la profilaxis, las crisis de gota fueron más frecuentes con febuxostat (diferencias significativas con la dosis de febuxostat de 120 mg en estudio FACT incluso frente a la de 80 mg) que con alopurinol. La retirada de profilaxis se acompañó de un aumento de frecuencia de las crisis gotosas (mayor aumento en el

grupo de febuxostat 120 mg), lo que sugiere que sería conveniente aumentar el periodo de profilaxis más allá de las 8 semanas.

En el análisis por subgrupos se observó que el porcentaje de pacientes que cumplían con el objetivo principal dependía de la concentración basal de ácido úrico; la eficacia era menor, sobre todo, en pacientes con ácido úrico mayor a 10 mg/dl.

Se han identificado otros dos ensayos abiertos a más largo plazo: EXCEL⁷ (de 31-40 meses) y FOCUS⁸ (de 5 años, extensión de un ensayo en fase II), que por su diseño no se incluyen en esta evaluación.

En una revisión sistemática Cochrane⁹, que evalúa los ensayos anteriores, se observó que febuxostat a cualquier dosis reduce los niveles de ácido úrico (por debajo de 6 mg/dl). En las fases iniciales del tratamiento, la incidencia de crisis gotosas con febuxostat es superior a la de placebo o alopurinol. No se observa este incremento en los estudios de seguimiento a largo plazo cuando se compara con alopurinol.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas¹

En los ensayos pivotaes la incidencia media de efectos adversos relacionados con la medicación fue del 23%, 21% y 19% en los grupos de febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg y alopurinol, respectivamente; sin diferencias significativas². Los efectos adversos más frecuentes fueron: anomalías en la función hepática (5,0%), diarrea (2,7%), náuseas (1,3%), cefalea (1,2%) y exantema (1,2%)¹.

En los ensayos a más largo plazo (EXCEL y FOCUS) la incidencia de los efectos adversos fue superior para febuxostat 80 mg y febuxostat 120 mg (14,7% y 12,6%, respectivamente) que para alopurinol (8,4%)². En estos ensayos los efectos adversos más frecuentes fueron: alteraciones de la función hepática y aumentos de ALT, AST y GGT, hiperlipidemia, aumentos de creatinina y urea sanguíneas, nefrolitiasis y artritis².

La incidencia de abandonos totales fue superior con febuxostat 80 mg y febuxostat 120 mg comparado con alopurinol: RR: 1,5 (IC 95: 1,2-1,8) y RR: 2,6 (IC 95: 2,0-3,3) respectivamente. Los abandonos relacionados con efectos adversos fueron similares en todos los grupos⁸.

Efectos adversos cardiovasculares

La incidencia de efectos adversos cardiovasculares (descritos como combinación de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal y parada cardíaca no mortal) en los ensayos pivotaes, fue del 0,8% con febuxostat 80 mg, 1% con febuxostat 120 mg y 0,2% con alopurinol a corto plazo. En los ensayos abiertos de más larga duración, la incidencia de efectos adversos cardiovasculares fue del 2,2% con febuxostat 80 mg, 1,7% con febuxostat 120 mg y 0,56% con alopurinol. Los factores de riesgo identificados en los pacientes fueron antecedentes de enfermedad aterosclerótica y/o infarto de miocardio, o de insuficiencia cardíaca congestiva².

En el estudio CONFIRMS⁵, uno de cuyos objetivos fue obtener más información prospectiva sobre la seguridad de febuxostat, principalmente sobre la seguridad cardiovascular, al menos un 5% de los pacientes sufrió un efecto adverso cardiovascular en los tres grupos de tratamiento (febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg y alopurinol: 5%, 5% y 6%, respectivamente). Un total de 6 pacientes sufrió algún efecto adverso cardiovascular grave (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal y accidente vascular cerebral no mortal; 3 ocurrieron en el grupo de febuxostat 80 mg y otros 3 en el grupo de alopurinol).

Trastornos hepáticos y endocrinos

En los ensayos clínicos de fase III se observaron anomalías leves en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con febuxostat (5,0%). La tasa fue similar con alopurinol (4,2%)¹.

En la extensión a largo plazo de los estudios abiertos se ha observado aumento de valores de TSH (>5,5 µUI/ml), tanto en pacientes tratados con febuxostat (5,5%) como con alopurinol (5,8%)¹.

Alergia/hipersensibilidad

En la experiencia post-comercialización con febuxostat¹ se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal y reacciones anafilácticas agudas/shock (frecuencia $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). En la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento. Algunos de los pacientes que experimentaron estas reacciones tenían historia previa de hipersensibilidad a alopurinol y/o presencia de enfermedad renal. En algunos casos, estas reacciones de hipersensibilidad graves se asociaron a alteraciones de la función renal o hepática.

El tratamiento se debe interrumpir de forma inmediata si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad grave puesto que la retirada temprana del tratamiento se asocia a un mejor pronóstico. Si el paciente ha sufrido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y/o reacciones anafilácticas agudas/shock tras el uso de febuxostat, este tratamiento no debe ser administrado de nuevo bajo ningún concepto.

Tabla 1. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA

		NUEVO FÁRMACO: febuxostat	COMPARADOR: alopurinol
RAM MÁS RELEVANTES	Las RAM más relevantes por gravedad y/o por frecuencia se analizarán a partir de los criterios especificados en el punto 1 sobre RAM (Ref 1 y 2)	<p>RAM cardiovasculares: Incidencia febuxostat: 0,8% Febuxostat 1,3 eventos por cada 100 pacientes-año</p> <p>En ensayos a largo plazo: Incidencia febuxostat: 2,62% Febuxostat 1,4 eventos por cada 100 pacientes-año</p> <p>Reacciones de hipersensibilidad graves (Frecuencia $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)</p>	<p>RAM cardiovasculares: Incidencia alopurinol 0,2% Alopurinol 0,3 eventos por cada 100 pacientes-año</p> <p>Incidencia alopurinol: 0,56% Alopurinol 0,7 eventos por cada 100 pacientes-año</p> <p>Reacciones de hipersensibilidad graves (frecuencia $< 1/10.000$)</p>
TASA DE ABANDONOS	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs (rango) (Ref 3, 4 y 5)	F80: 6,23 – 8,1% F120: 5,95 – 9,17%	A (100/300): 3,15 – 8,5%
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?)	Niños (SI/NO)	No recomendado. Sin datos.	Menores de 15 años: 10 a 20 mg/kg de peso corporal día o 100 a 400mg diarios. El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos (especialmente, leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas (Síndrome Lesch-Nyhan)
	Ancianos (SI/NO)	No necesita ajuste dosis	Necesita ajuste dosis: no comenzar con dosis superior a 100mg/día. En ausencia de datos específicos, se debe usar la dosis menor que produce una reducción satisfactoria de uratos. Se debe prestar atención especial a la dosis en los casos de alteración de la función renal.
	Embarazo (SI/NO)	No recomendado	No recomendado
	Lactancia (SI/NO)	No recomendado	No recomendado

	Comorbilidad (Describir) IR IH	IR: No necesita ajuste de dosis en IR leve o moderada. Sin datos en IR grave. IH: dosis máxima de 80mg en IH leve. Sin datos en IH moderada o grave.	IR: iniciar con dosis máxima de 100mg/día e incluso dosis inferior en IR grave. IH: Reducir dosis y control de función hepática
INTERACCIONES	Considerar impacto sobre la salud (+, ++, +++)	Mercaptopurina y azatioprina: no utilizar concomitantemente con F Teofilina: controlar aumento de niveles al añadir F Inductores de glucuronidación: vigilar niveles de F al iniciar o retirar estos medicamentos Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina, naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación: no se necesita ajuste de dosis de febuxostat ni del resto de principios activos	Mercaptopurina y azatioprina: no utilizar concomitantemente con A o mucha precaución Teofilina: controlar aumento de niveles al añadir A Salicilatos, anticoagulantes orales, didanosina, ciclosporina
EFFECTO DE CLASE	(Si, No) Describir (Fuente: Ficha técnica y/o EPAR)	Sí, inhibición de xantina oxidasa	Sí, inhibición de xantina oxidasa
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración (Describir) (Fuente: Ficha técnica y/o EPAR)	No conocidos	No conocidos
PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD	(Si) Describir	Estudio postcomercialización de seguridad cardiovascular comparativo frente a alopurinol	No descrito
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO	(Si, No) Describir	No disponibles particularmente de efectos adversos raros pero graves como eventos cardiovasculares (dolor torácico, enfermedad coronaria, infarto de miocardio o fibrilación auricular) Otros posibles efectos adversos: elevaciones de enzimas hepáticas, de la tensión arterial y diarreas. de seguridad post-rcialización constatan riesgo raro grave de reacciones de sensibilidad	Disponibles
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior)	No concluyente: la seguridad a corto plazo parece similar; no disponibles datos la seguridad a largo plazo, particularmente de efectos adversos raros pero graves a nivel cardiovascular.	

IR: insuficiencia renal
IH: insuficiencia hepática

► Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

► Advertencias y precauciones¹

- No se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva.

- Se recomienda hacer pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y repetir las periódicamente según criterio clínico.
- Se recomienda precaución en pacientes con alteración de la función tiroidea; en la extensión a largo plazo de los estudios abiertos se han observado valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH > 5,5 µIU/ml) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con febuxostat (5,5%).
- En caso de crisis aguda de gota, no debe iniciarse el tratamiento con febuxostat hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo. Se recomienda administrar al inicio del tratamiento con febuxostat una profilaxis contra las exacerbaciones de al menos 6 meses con un AINE o con colchicina. Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse.
- En pacientes en los que la producción de urato está muy incrementada (tumor maligno y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría aumentar lo suficiente para que se produjesen depósitos en vías urinarias. No se recomienda el febuxostat en estas poblaciones debido a la falta de experiencia.
- No se recomienda administrar febuxostat a pacientes tratados de forma concomitante con mercaptopurina/azatioprina.
- Se recomienda precaución en pacientes tratados con teofilina; debe controlarse la concentración de teofilina cuando inicien tratamiento con febuxostat.
- Los comprimidos contienen lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: se ha notificado somnolencia, mareos, parestesia y visión borrosa con el uso de febuxostat.

► Utilización en situaciones especiales¹

Insuficiencia renal leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. No se han evaluado completamente la eficacia y seguridad en paciente con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática leve-moderada: la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 80mg. En insuficiencia hepática grave no hay datos.

Ancianos: no es necesario ajustar dosis

Pediatría: no hay experiencia.

Embarazo y lactancia: no se dispone de datos clínicos sobre el uso de febuxostat en el embarazo y la lactancia.

► Interacciones¹

- **Mercaptopurina/azatioprina:** se sabe que la inhibición de la xantino-oxidasa provoca un aumento de las concentraciones de mercaptopurina o azatioprina, por lo que no se recomienda su uso concomitante.

- **Teofilina:** la inhibición de la xantina oxidasa puede provocar un incremento de la concentración de teofilina. Se aconseja controlar dichas concentraciones si se inicia tratamiento con febuxostat.

- **Inductores de la glucuronidación:** los inductores potentes de la glucuronidación podría incrementar el metabolismo y reducir la eficacia de febuxostat. Se recomienda controlar la concentración de ácido úrico en suero 1 ó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un inductor potente de la glucuronidación. Y a la inversa, la interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat.

- **Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina, naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación:** no se necesita ajuste de dosis de febuxostat ni del resto de principios activos.

► Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

Incluye la realización de un ensayo clínico de seguimiento de efectos cardiovasculares para determinar el perfil de riesgo cardiovascular de febuxostat frente a alopurinol².

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: alopurinol titulado hasta un máximo de 900 mg/día

Eficacia: NO CONCLUYENTE

Febuxostat es más eficaz en la reducción de los niveles del ácido úrico sérico que alopurinol a dosis fijas. En los tres ensayos principales, febuxostat ha conseguido una mayor proporción de pacientes con niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl comparado con alopurinol, estadísticamente significativa. La utilización en los ensayos clínicos de alopurinol a dosis fijas de 300 mg/día, sin que se realice titulación de la dosis puede haber sobreestimado la eficacia comparada de febuxostat.

Es posible que la reducción de ácido úrico en suero se asocie con una reducción de los síntomas de la gota, pero la naturaleza y fuerza de esta asociación no se conoce con claridad.

Por otro lado, no se han demostrado con claridad los beneficios de febuxostat frente a alopurinol, a dosis fijas, en la mejora de los resultados clínicos, tales como control de las crisis de gota, reducción del tamaño y número de tofos, y evitar el daño orgánico y articular como resultado de la deposición de uratos a largo plazo.

Seguridad: NO CONCLUYENTE

Perfil de seguridad muy similar a alopurinol en ensayos a corto plazo. La seguridad a largo plazo de febuxostat no está establecida. En los estudios APEX, FACT y EXCEL, se observa un mayor número de eventos cardiovasculares y muertes con febuxostat en comparación con alopurinol a dosis fijas. A pesar de que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la EMA no descarta que estos resultados puedan no deberse al azar. En el plan de riesgos se incluye la necesidad de realizar un ensayo clínico de seguimiento de efectos cardiovasculares para determinar el perfil de riesgo cardiovascular de febuxostat frente a alopurinol².

En la experiencia postcomercialización se constata el riesgo raro pero grave de reacciones de hipersensibilidad¹ y fallo hepático.

Pauta: SIMILAR

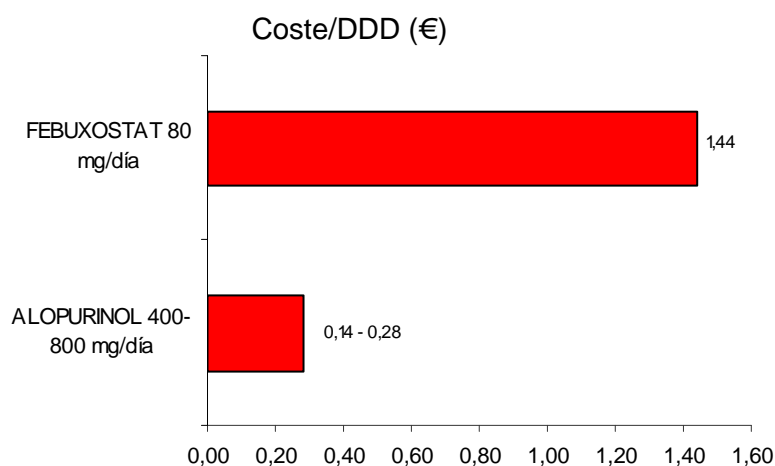
Similar a alopurinol (1 dosis/día).

Coste: SUPERIOR

Febuxostat a dosis de 80 mg día es 10 veces más caro que alopurinol utilizando como dosis media comparativa su DDD (400 mg). Incluso a dosis máximas de 800 mg de alopurinol, febuxostat 80 mg seguiría siendo casi 5 veces más caro.

Alopurinol 300mg 30 comp: 3.12 € (P menor)	DDD:400mg	nºDDD/env=22,5	Coste DDD=0,14€
Febuxostat 80 28 com; 40,26 €	DDD:80mg	nº DDD/env=28	Coste DDD=1,44€

Fuente: Nomenclátor Alcantara, mayo 2013.



* Dosis máxima de alopurinol de 800 mg

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En pacientes con hiperuricemia persistente y gota se instaure el tratamiento hipouricemiante, ya que la disminución de los niveles séricos de ácido úrico por debajo de 6 mg/ dl (rango de saturación del ácido úrico) puede prevenir la formación de cristales o bien disolver los existentes y reducir el tamaño de los tofos. Algunos pacientes lo consiguen con modificaciones del estilo de vida, pero la mayoría requieren continuar indefinidamente con medicación hipouricemiante¹⁰.

El tratamiento de elección es el alopurinol, debido a su eficacia, seguridad y coste-efectividad. Aunque en la práctica habitual se utilice a dosis de 300 mg/ 24 h puede ajustarse la dosis hasta un máximo de 800-900 mg/ día (repartida en dos tomas). Una limitación del alopurinol es su potencial, aunque muy poco frecuente, síndrome de hipersensibilidad. Desde un punto de vista clínico las alternativas farmacológicas eficaces disponibles son muy escasas. El tratamiento con alopurinol puede ser difícil de manejar o a veces no puede utilizarse (por ejemplo en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que sufren un rash o una reacción de hipersensibilidad). La experiencia con febuxostat es muy limitada en estos subgrupos, así como en pacientes con niveles de urato elevados debido a procesos tumorales². Para pacientes que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol la alternativa disponible es la benzbromarona, agente uricosúrico de uso muy restringido por su hepatotoxicidad¹¹.

En los ensayos clínicos evaluados^{3,4,5} febuxostat ha conseguido una mayor proporción de pacientes con niveles de ácido úrico menores a 6 mg/dl que el alopurinol a la dosis de 300 mg, si bien no se ha comparado frente a dosis mayores de alopurinol. No ha demostrado ser más eficaz que alopurinol en la disminución de los ataques de gota. Febuxostat presenta un perfil de seguridad similar a alopurinol a corto plazo y los datos a largo plazo, en particular de eventos cardíacos, hepáticos, hematológicos y tiroideos, son limitados. En la experiencia post-comercialización con febuxostat¹ se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal, reacciones anafilácticas agudas/shock y fallo hepático.

CONCLUSIONES

- El febuxostat es un nuevo agente hipouricemiante, inhibidor de la xantina oxidasa, autorizado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).
- Febuxostat es más eficaz en la reducción de los niveles del ácido úrico sérico que alopurinol a dosis fijas. En los tres ensayos principales, febuxostat ha conseguido una mayor proporción de pacientes con niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl comparado con alopurinol, estadísticamente significativa. La utilización en los ensayos clínicos de alopurinol a dosis fijas de 300 mg/día, sin que se realice titulación de la dosis, puede haber sobreestimado la eficacia comparada de febuxostat. Es posible que la reducción de ácido úrico en suero se asocie con una reducción de los síntomas de la gota, pero la naturaleza y fuerza de esta asociación no se conoce con claridad. No ha demostrado ser más eficaz que alopurinol en la reducción de los ataques de gota.
- Febuxostat presenta un perfil de seguridad similar a alopurinol a corto plazo y los datos a largo plazo, en particular de eventos cardíacos, hepáticos, hematológicos y tiroideos, son limitados. En la experiencia post-comercialización con febuxostat se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal y reacciones anafilácticas agudas/shock.
- El coste del tratamiento con febuxostat es mucho más elevado que el del alopurinol.
- Con los datos de eficacia y seguridad actualmente disponibles, febuxostat no puede considerarse como fármaco de primera línea para el tratamiento de pacientes con gota e hiperuricemia crónica, ya que no se han demostrado con claridad los beneficios de febuxostat frente a alopurinol, a dosis fijas, en la mejora de los resultados clínicos, tales como control de las crisis de gota, reducción del tamaño y número de tofos, y evitar el daño orgánico y articular como resultado de la deposición de uratos a largo plazo. Por otro lado, hay limitada evidencia que sugiera que pueda ser una opción para pacientes que presentan hipersensibilidad a alopurinol y existe incertidumbre sobre su seguridad cardiovascular.

FRASE RESÚMEN: AL PACIENTE LO QUE LE DUELE ES LA “CRISIS GOTOSA”

“Reduce los niveles de ácido úrico, con interrogantes en su comparación con alopurinol y en su seguridad cardiovascular y 10 veces más caro”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, M^a Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzabal

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Becker et al. NEJM 2005. (Ensayo FACT) Ref. 3.</p> <p>Financiado por TAP Pharmaceut ical Products (pertenece al grupo Takeda Global Research& Developmen t Center</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, controlado frente alopurinol.</p> <p>OBJETIVO: comparar la eficacia y seguridad de febusostat (F) frente a alopurinol (A) en el tratamiento de pacientes con hiperuricemia y gota.</p>	<p>N= 760 pacientes adultos (18-85 años) con gota e hiperuricemia (≥ 8 mg/ dl).</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes con concentraciones séricas de creatinina $>1,5$ mg/dl, pacientes en tratamiento con agentes hipouricemiantes, azatioprina, mercaptopurina, diuréticos tiazídicos, aspirina a dosis >325mg, salicilatos o prednisona (>10mg/día), IMC>50kg/m², embarazo y lactancia, historia de xantineria, enfermedad hepática activa, insuficiencia hepática, cambio en la terapia hormonal sustitutiva o contraceptiva en los tres meses anteriores, consumo de alcohol >14 unidades/semana</p>	<p>- F 80 mg (n=256) - F 120 mg (n=251) - A 300 mg (n=253)</p> <p>Periodo de lavado de 2 semanas en pacientes con tratamiento hipouricemiante previo.</p> <p>Se administra profilaxis para crisis de gota (colchicina 0,6mg/24h o naproxeno 250mg/12h) durante las primeras 8 semanas.</p> <p>Crisis de gota: tratamiento según criterio del investigador.</p> <p>Duración:52 semanas.</p>	<p>EFICACIA: Variable principal: porcentaje de pacientes que alcanzan niveles plasmáticos de ácido úrico < 6 mg/dl en las tres últimas medidas mensuales.</p> <p>Variables secundarias: % de pacientes que requieren tratamiento para crisis de gota entre las semanas 9-52</p> <p>SEGURIDAD: efectos adversos abandonos</p>	<p>EFICACIA: Análisis por intención de tratar Variable principal (%): - F 80 mg: 53 - F 120 mg: 62 - A 300 mg: 21</p> <p>Diferencias significativas entre F80 y F120 respecto a A300 (IC 97,5%): F80 mg –A 300 mg: 32% (23,1%- 41,3%) (p$<0,001$) F120 mg –A 300 mg: 41% (31,5%,-49,5%)(p$<0,001$)</p> <p>Variables secundarias: Crisis de gota: durante las 8 semanas de profilaxis la incidencia fue mayor con F120 (36%) que con F80 (22%; p<0.001) y A300 (21%; p<0.01). Durante las semanas 9-52 semanas no hubo diferencias significativas entre F80 (64%), F120 (70%) y A300 (64%).</p> <p>SEGURIDAD: Incidencia de efectos adversos: F80: 25% F120: 24% A300: 23% Incidencia de efectos adversos serios: muy similares en los tres grupos F80: 4% F120: 8% A300: 8% Efectos adversos más</p>	<p>Puntos:4 Aleatorio: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización:1 Enmascaram.:1</p> <p>¿Considera adecuado el comparador?No , no se hace titulación de alopurinol por lo que se ha podido sobreestimar el efecto del febusostat</p> <p>¿Considera adecuado la variable de medida?Variabl e principal no clínica: reducción del % crisis gotosas</p> <p>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Si</p> <p>¿Cree que los resultados</p>

					<p>frecuentes: alteraciones en test de función hepática, diarrea, dolor de cabeza, síntomas y signos relacionados con las articulaciones.</p> <p>Elevado índice de abandonos de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abandonos totales: superior con F120 (39%) ($p < 0,003$) que con F80 (34%) y A (26%) -por crisis de gota: superior con F120 (11%) que con F80 (3,8%) y A (3,5%). 	<p>pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? NO</p> <p>Otros sesgos o limitaciones encontradas:</p> <p>Alto porcentaje de abandonos</p> <p>No se da consejo dietético</p>
--	--	--	--	--	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Schumacher HR Jr et al. Arthritis Rheum 2008.</p> <p>(Ensayo APEX)</p> <p>Ref. 4</p> <p>Financiado por Takeda Global Research & Development Center.</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, controlado frente a placebo y alopurinol.</p> <p>OBJETIVO: comparar la eficacia y seguridad de febuxostat (F) frente a alopurinol (A) y placebo (P) en el tratamiento de pacientes con hiperuricemia y gota.</p>	<p>N= 1072 pacientes adultos (18-85 años) con gota e hiperuricemia (≥ 8 mg/ dl) con función renal normal o alterada. Al menos un 30% de pacientes debía tener un ácido úrico ≥ 10 mg/dl. Aleatorización estratificada según función renal.</p> <p>Criterios de exclusión: Intolerancia a alopurinol, naproxeno o colchicina, historia de cálculos renales, ingesta de alcohol ≥ 14 unidades/semana, alteraciones hepáticas con ALT y AST $>1,5$ veces el valor límite de normalidad, historia de abuso de alcohol, cualquier otra condición médica significativa.</p>	<p>- placebo (n=134) - F 80 mg (n=267) - F 120 mg (n=269) - F 240 mg (n=134) (dosis no autorizada) - A 300/100 mg (n=268)</p> <p>Periodo de lavado de 2 semanas en pacientes con tratamiento hipouricemiante previo.</p> <p>Se administra profilaxis para crisis de gota (colchicina 0,6mg/24h o naproxeno 250mg/12h) durante las primeras 8 semanas.</p> <p>Crisis de gota: tratamiento según criterio del investigador.</p> <p>Duración: 28 semanas.</p>	<p>EFICACIA:</p> <p>Variable principal: porcentaje de pacientes que alcanzan niveles plasmáticos de ácido úrico < 6 mg/dl en las tres últimas medidas mensuales.</p> <p>Variables secundarias: % de pacientes que requieren tratamiento para crisis de gota entre las semanas 8-28, reducción del número de tofos en cada visita en pacientes con tofo palpable al inicio.</p>	<p>EFICACIA: Análisis por intención de tratar.</p> <p>Variable principal (%):</p> <p>- placebo: 0 - F 80 mg: 48 - F 120 mg: 65 - F 240 mg: 69 - A 300/100 mg: 22</p> <p>Diferencias significativas entre F y A300/100: (IC 97,5%) F80 mg –A 300/100 mg: 26% (16,7% a 34,7%) (p<0,001) F120 mg –A 300/100 mg: 43% (34%, a 51,3%)(p<0,001)</p> <p>Subgrupo pacientes con ácido úrico inicial ≥ 10 mg/dl:</p> <p>- F 80 mg: 36 - F 120 mg: 52 - F 240 mg: 66 - A 300/100 mg: 10</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>Crisis de gota que requieren tratamiento: Durante las 8 semanas de profilaxis la incidencia fue mayor con las dosis altas de F (F120: 36% y F240: 46%) que con F80 (28%) y A (23%). $P \leq 0.05$ y P (20%) Entre las semanas 8-28 no hubo diferencias significativas entre F80 (55%), F120 (54%) y A300 (46%).</p>	<p>Puntos:3 Aleatorio:1 Doble ciego: 1 Pérdidas y retiradas: 1 Aleatorización: 0 Enmascaramiento:0</p> <p>¿Considera adecuado el comparador? No, no se hace titulación de alopurinol por lo que se ha podido sobreestimar el efecto del febuxostat</p> <p>¿Considera adecuado la variable de medida? Variable principal no clínica: reducción de crisis gotosas</p> <p>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los</p>

					<p>Sí hubo diferencias significativas entre F240 (57%) frente a P (52%) y A300 (46%) $P \leq 0.05$</p> <p>SEGURIDAD: Efectos adversos más frecuentes (>5%): infecciones del tracto respiratorio superior, signos y síntomas del tejido músculo-esquelético y conectivo, diarrea. Sin diferencias entre F y A, salvo diarrea y mareos (estadísticamente superior para F240).</p> <p>Elevado índice de abandonos de tratamiento: - Abandonos totales: F80: 34,8%; F120: 25,7% F240: 35,8% Alopurinol:21,3% Placebo:24,6%</p> <p>- por crisis de gota, superior con F(F80 4,8%; F120 2,2%; F240 5,9%) que con A (0,37%). - por efectos adversos: sin diferencias salvo por diarrea(superior con F240)</p>	<p>pacientes? Si</p> <p>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? NO</p> <p>Otros sesgos o limitaciones encontradas:</p> <p>Elevado porcentaje de abandonos</p> <p>No se da consejo dietético</p>
--	--	--	--	--	--	---

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Becker et al. Arthritis Res & Therapy 2010</p> <p>Ref.5</p> <p>Estudio CONFIRMS</p> <p>Financiado por TAP Pharmaceutical Products (pertenece al grupo Takeda Global Research & Development Center)</p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, controlado frente a alopurinol</p> <p>OBJETIVO:</p> <p>- Comparar la eficacia y seguridad de febuxostat (F) frente a alopurinol (A) en el tratamiento de pacientes con hiperuricemia y gota.</p> <p>- Valorar la eficacia de febuxostat (F) frente a alopurinol (A) en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.</p> <p>- Valorar la seguridad cardiovascular de febuxostat (F)</p>	<p>N= 2269 pacientes adultos (18-85 años) con gota e hiperuricemia (≥ 8 mg/dl). Al menos un 35% de pacientes debía tener insuficiencia renal leve o moderada.</p> <p>Aleatorización estratificada según función renal y participación previa en ensayos con hipouricemiantes (FOCUS o EXCEL).</p> <p>Criterios de exclusión: hiperuricemia secundaria, xantínuria, insuficiencia renal severa, alteraciones hepática con ALT y AST $>1,5$ veces el valor límite de normalidad, consumo de alcohol superior a 14 unidades/semana o historia de alcoholismo o abuso de drogas en los últimos cinco años, cualquier otra condición médica que el investigador considere que puede interferir con el tratamiento, seguridad o adherencia al protocolo.</p>	<p>F 40 mg (n=757) F 80 mg (n=756) A 300/200 mg (n=755)</p> <p>200 mg se administran a los pacientes con insuficiencia renal</p> <p>Periodo de lavado de 30 días en pacientes con tratamiento hipouricemiante previo.</p> <p>Se administra profilaxis para crisis de gota (colchicina 0,6mg/24h o naproxeno 250mg/12h) durante los 6 meses.</p> <p>Duración: 6 meses.</p>	<p>EFICACIA:</p> <p>Variable principal: porcentaje de pacientes que alcanzan niveles plasmáticos de ácido úrico < 6 mg/dl en la última visita.</p> <p>Variables secundarias: porcentaje de pacientes con insuficiencia renal que alcanzan niveles plasmáticos de ácido úrico < 6 mg/dl en la última visita</p> <p>Análisis por subgrupos de la variable principal: análisis por: ácido úrico basal, por función renal, presencia de tofos</p>	<p>EFICACIA: Análisis por intención de tratar modificado (N=2268)</p> <p>Variable principal (%):</p> <p>- F 40 mg: 45,2 - F 80 mg: 67,1 - A 300/200 mg: 42,1</p> <p>Diferencias significativas entre F80 respecto a F40 y A300 (IC 95%):</p> <p>F80 mg - F 40 mg: 21,9% (p<0,001) F80 mg - A 300 mg: 24,9% (p<0,001) F40 mg - A 300 mg 3,1% (-1,9%-8,1%).</p> <p>Variables secundarias: Porcentaje de pacientes con insuficiencia renal que alcanzan niveles plasmáticos de ácido úrico < 6 mg/dl en la última visita: F80 (71,6%) es significativamente superior a F40 (49,7%) y a 300/200 (42,3%) (p<0,001 en ambas comparaciones).</p> <p>Análisis por subgrupos de la variable principal:</p> <p>- Pacientes con mayor ácido úrico basal o con tofos obtienen resultados significativamente peores (p<0,001) - Pacientes con insuficiencia</p>	<p>Puntos:4 Aleatorio:1 Doble ciego: 1 Pérdidas y retiradas: 1 Aleatorización:1 Enmascaramiento:0</p> <p>¿Considera adecuado el comparador? No, no se hace titulación de alopurinol por lo que se ha podido sobreestimar el efecto del febuxostat</p> <p>¿Considera adecuado la variable de medida? Variable principal no clínica: reducción del % crisis gotosas</p> <p>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los</p>

				<p>al inicio y participación previa en ensayos clínicos con hipouricemiantes</p> <p>SEGURIDAD: Frecuencia de efectos adversos, sobre todo cardiovasculares</p> <p>Abandonos por efectos adversos</p>	<p>renal leve alcanzan en mayor porcentaje la variable principal -Los pacientes que participaron en ensayos previos obtuvieron resultados significativamente mejores con las 3 pautas de tratamiento ($p \leq 0,05$ para todas las comparaciones)</p> <p>SEGURIDAD: Los efectos adversos y su frecuencia no difieren entre los grupos. Efectos adversos cardiovasculares: no se detectaron diferencias significativas. F 80 mg; 5%; F40 mg: 5% A 300/200 mg: 6% Las tasas de abandono totales: F 80 mg: 20,90% F 40 mg: 16,51% A 300/200 mg: 17,88% - abandonos por crisis de gota: F 80 mg: 0,93% F 40 mg: 0,40% A 300/200 mg: 0,27%</p>	<p>pacientes? Si</p> <p>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? NO</p> <p>Otros sesgos o limitaciones encontradas:</p> <p>No se da consejo dietético</p>
--	--	--	--	---	---	--

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Adenuric®. Laboratorios Menarini Europe B.V. [Accedido 28 septiembre 2012] Disponible en : http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Adenuric. DCI: febuxostat. EMEA 2008. [Accedido 28 septiembre 2012] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000777/WC500021815.pdf
3. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA y cols. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005;353:2450-61.
4. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008;59:1540-8.
5. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther. 2010;12:R63.
6. Febuxostat for the management of hyperuricaemia in people with gout. NICE technology appraisal guidance 164; August 2011. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]. London: NICE [Accedido 28 septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA164Guidance.pdf>
7. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA y Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. JRheumatol 2009;36 :1273-82.
8. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA y Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology 2009; 48:188-94.
9. Tayar JH, López-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout (Review). The Cochrane Collaboration 2012. [Accedido 28 septiembre 2012] Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008653.pub2/pdf/abstract>
10. Peiró AM, Pascual E. Febuxostat, la alternativa con reservas a alopurinol. Información Farmacoterapéutica de la Comunitat Valenciana. 2011;2(8):10-14
11. Restricción del uso de benzbromarona y suspensión de comercialización de bencidaronna y de las asociaciones de benzbromarona-allopurinol. Nota informativa de la AEMPS 02/2004. [Accedido 28 septiembre 2012] Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-02_urinorm.htm

Fecha revisión bibliográfica: Septiembre 2012

Otra bibliografía de interés:

- Febuxostat (Uloric –Takeda Canada Inc.) Indication: Gout. Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) Final Recommendation – Plain Language Version. Common Drug Review; April 2011 [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [Accedido 1 de febrero de 2013]. Disponible: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Uloric_April-29-11.pdf
- Febuxostat (Adenuric®▼). For the treatment of chronic hyperuricaemia in gout patients. **MTRAC** Verdict & Summary [Internet] 2010 [Accedido 1 de febrero de 2013]; VS10/07 March 2010. Disponible en: <http://www.keelesop.co.uk/pctsla/mtrac/productinfo/verdicts/F/Febuxostat.pdf>
- Febuxostat. New Drug Eval [Internet] 2010 [consultado 1 de febrero de 2013]; No. 101. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_101_Febuxostat.pdf
- Febuxostat 80 mg and 120 mg (Adenuric®) SMC No. (637/10). Scottish Medicines Consortium. September 2010. [Accedido 1 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/febuxostat-Adenuric-FINAL-August-2010.pdf>
- Fébuxostat (Adenuric®) Hyperuricémies: gare aux crises de goutte. La Revue Prescrire. Octobre 2008; 28(300):726-340.