



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006, D.G.R. 2330/2008 e D.G.R. 2129/2010)

Documento PTR n. 130 relativo a:

FEBUXOSTAT

Aprile 2011

Febuxostat

Indicazioni registrate

Trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa un'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa).

Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

La gotta è dovuta alla precipitazione di cristalli di urato nei tessuti e alla conseguente risposta infiammatoria. La gotta acuta solitamente causa una monoartrite distale molto dolorosa ma può anche provocare la distruzione delle articolazioni e lo sviluppo di depositi sottocutanei (tofi) così come calcoli e danni renali.

La gotta colpisce approssimativamente il 5% della popolazione (dato europeo).

La fisiopatologia della gotta non è stata ancora ben compresa. Nonostante costituisca un prerequisito, l'iperuricemia (generalmente definita da concentrazioni sieriche di urato > 7 mg/dl) non porta inevitabilmente alla gotta. In particolare, lo studio *Normative Aging* ha stimato il rischio cumulativo di sviluppare gotta in pazienti con livelli di urato > 7 mg/dl o > 10 mg/dl pari a 0,6% e 30,5%, rispettivamente.

L'acido urico, il prodotto finale del metabolismo purinico, è relativamente insolubile se paragonato ai suoi precursori ipoxantina e xantina e i normali livelli sierici di urato si avvicinano al limite di solubilità. Nella maggior parte dei pazienti con gotta, l'iperuricemia è conseguenza di una minore escrezione piuttosto che di una sovrapproduzione di urato. L'urato tende a cristallizzare con il freddo o in condizioni di acidità. I neutrofili che fagocitano i cristalli di urato liberano mediatori dell'infiammazione che abbassano il pH locale e inducono un'ulteriore precipitazione di urato.

L'obiettivo del trattamento è quello di diminuire i sintomi dell'attacco acuto, ridurre il rischio di attacchi ricorrenti e diminuire i livelli sierici di urato.¹

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il trattamento della gotta cronica richiede una riduzione dell'acido urico sierico al di sotto del livello di saturazione. Agiscono con questo obiettivo i farmaci uricosurici (come probenecid, benzbromarone, sulfipirazone, fenofibrato e losartan, farmaci non disponibili in Italia per questa indicazione), i farmaci uricostatici (inibitori della xantina ossidasi come l'allopurinolo) e i farmaci uricolitici (urato ossidasi).

L'allopurinolo, un analogo purinico della ipoxantina, è l'unico inibitore della xantina ossidasi disponibile in Europa e rappresenta il farmaco di scelta per la riduzione dei livelli di urato. È efficace quando l'iperuricemia è dovuta a una sovrapproduzione o ad una ridotta escrezione di urato. Può essere somministrato alla dose di 300 mg/die e, se necessario, aumentato fino ad un massimo di 800 mg suddivisi in 2-3 somministrazioni giornaliere. L'allopurinolo è generalmente ben tollerato, ma nel 5% dei casi possono verificarsi reazioni avverse (es. disturbi gastrointestinali), alcune della quali, seppure rare, sono pericolose per la vita come la sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo (*Allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS*).

Meccanismo d'azione

L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine e nella specie umana viene prodotto seguendo la sequenza ipoxantina \rightarrow xantina \rightarrow acido urico. Entrambi i passaggi della reazione di cui sopra sono catalizzati dalla xantina ossidasi (XO). Febuxostat è un derivato 2-ariltiazolico che possiede come effetto terapeutico quello di ridurre l'acido urico sierico attraverso l'inibizione selettiva della XO. Febuxostat è un potente inibitore selettivo, non purinico, della XO (NP-SIXO) con un valore K_i (costante d'inibizione) in vitro inferiore ad 1 nanomolare. Febuxostat ha dimostrato essere in grado di inibire con grande efficacia la XO, sia nella forma ossidata, sia in quella ridotta. Alle concentrazioni terapeutiche, febuxostat non inibisce gli altri enzimi coinvolti nel metabolismo delle purine o delle pirimidine, ovvero la guanina deaminasi, l'ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi, l'orotato fosforibosiltransferasi, l'orotidina monofosfato decarbossilasi o la purina nucleoside fosforilasi.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici a supporto della registrazione del farmaco provengono da 2 studi randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo e verso controllo attivo, della durata di 28 settimane (APEX) e 52 settimane (FACT).²

I pazienti coinvolti erano prevalentemente maschi, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, con iperuricemia documentata da livelli di urato ≥ 8 mg/dl alla visita effettuata al giorno -2 e storia o presenza di gotta. Alla stessa data indice, nello studio APEX il 30% almeno dei pazienti doveva presentare livelli sierici di urato $\geq 10,0$ mg/dl (cut-off non previsto nello studio FACT).

In entrambi gli studi, l'endpoint primario prevedeva il raggiungimento di livelli sierici di urato < 6 mg/dl negli ultimi 3 mesi. Gli endpoint secondari hanno incluso la proporzione di soggetti con livelli di urato sierico < 6 mg/dl, la percentuale di riduzione dei livelli di urato sierico, le percentuali di riduzione del numero e delle dimensioni di tofi primari, la proporzione dei soggetti che richiede un trattamento per l'attacco di gotta tra la settimana 8 e la 28 (APEX) o tra la 8 e la 52 (FACT).

Studio APEX

Sono stati randomizzati 1072 soggetti, suddivisi in 5 bracci di trattamento: placebo (n=134), febuxostat 80 mg/die (n=267), febuxostat 120 mg/die (n=269), febuxostat 240 mg/die (n=134) e allopurinolo 300 mg/die (n=268). I pazienti inclusi erano affetti da gotta da un tempo mediano di 10,9 anni e nel 28% dei casi avevano tofi o storia di tofi. Sono stati esclusi i pazienti con presenza di calcoli renali. Il 27% circa aveva livelli sierici di urato inferiori a 9 mg/dl, il 34% compresi tra 9 e 10 mg/dl e il 40% > 10 mg/dl (come previsto dal protocollo). Dalla settimana 1 alla 8 tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento obbligatorio per la profilassi degli attacchi di gotta con farmaco quali FANS (es. naprossene) e colchicina.

L'endpoint primario è stato raggiunto nel 48% (80 mg), 65% (120 mg) e 69% (240 mg) dei pazienti trattati con febuxostat e dal 22% dei pazienti trattati con allopurinolo ($p < 0,05$).

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, è importante rilevare che gli attacchi di gotta, presenti con incidenza simile al momento dell'arruolamento in tutti i pazienti (7-10%), al termine del periodo di studio si sono verificati con una maggiore incidenza nei pazienti trattati con 80, 120 e 240 mg di febuxostat (28%, 36% e 46%, rispettivamente) rispetto a quelli trattati con allopurinolo (23%) o placebo (20%), con $p < 0,05$; solo il confronto tra allopurinolo e febuxostat 80 mg non è risultato statisticamente significativo. In tutti e 5 i bracci, vi è stato un aumento degli attacchi di gotta tra la settimana 8 e la settimana 12, quando il trattamento profilattico non era più obbligatorio ma a discrezione del medico (eccetto per il gruppo trattato con febuxostat 240 mg), con una incidenza che non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Studio FACT

Sono stati randomizzati 762 soggetti (96% maschi), suddivisi in 3 bracci di trattamento: febuxostat 80 mg (n=256), febuxostat 120 mg (n=251) e allopurinolo 300 mg (n=253). La profilassi contro gli attacchi di gotta è stata effettuata con naprossene (250 mg BID) o colchicina (0,6 mg QD) dalla settimana 1 alla 8 o all'inizio della fase di *screening* per i pazienti che al momento dell'arruolamento stavano già ricevendo una terapia con allopurinolo o un agente uricosurico.

I pazienti inclusi nello studio erano affetti da gotta da 11,9 anni circa, il 23-26% di essi aveva storia o presenza di tofi e nel 42-45% dei casi aveva ricevuto un precedente trattamento con una terapia per ridurre i livelli di urato sierico, le cui concentrazioni erano simili tra i vari bracci ($9,80 \pm 1,24$, $9,84 \pm 1,26$ e $9,90 \pm 1,23$ mg/dl nel braccio trattato con febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg e allopurinolo 300 mg, rispettivamente). Il 27% circa dei pazienti aveva livelli di urato sierici < 9 mg/dl, il 34% tra 9 e 10 mg/dl e il 41% > 10 mg/dl. Da notare che il numero di soggetti con livelli sierici di urato < 9 mg/dl era maggiore nel braccio del febuxostat (27-29%) rispetto a quello dell'allopurinolo (25%).

La proporzione di soggetti con livelli sierici di urato < 6 mg/dl alle ultime 3 visite (endpoint primario) è risultata del 53% con febuxostat 80 mg, del 62% con febuxostat 120 mg e del 21% con allopurinolo 300 mg ($p < 0,001$). Dall'analisi per sottogruppi è emersa una corrispondenza tra i livelli sierici di urato < 6 mg/dl ottenuti con le ultime 3 misurazioni e le concentrazioni di urato sieriche al basale.

La proporzione di soggetti con livelli sierici di urato < 6 mg/dl alla settimana 52 (81% e 82% con febuxostat 80 mg e 120 mg QD, rispettivamente, vs 39% con allopurinolo) e alla visita finale (74%, 81% vs 36%) è

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

risultata maggiore nei pazienti trattati con qualsiasi dosaggio di febuxostat rispetto a quelli trattati con allopurinolo ($p \leq 0,05$).

Nel periodo di profilassi obbligatoria (settimana 1- settimana 8), gli attacchi di gotta sono risultati maggiori nel gruppo trattato con febuxostat 120 mg rispetto a quelli trattati con febuxostat 80 mg e con allopurinolo ($p \leq 0,005$). In tutti e 3 i bracci di trattamento si è verificato un marcato aumento degli attacchi di gotta tra la settimana 9 e la settimana 12, ossia quando il trattamento profilattico obbligatorio era stato interrotto e lasciato a discrezione dell'investigatore.

La riduzione percentuale mediana della dimensione dei tofi è stata dell'83% nei soggetti in trattamento con febuxostat 80 mg, del 66% con febuxostat 120 mg e del 50% con allopurinolo, ma si è verificato un minimo/assente cambiamento nel numero di tofi nel tempo in qualsiasi gruppo alla settimana 52.

Limiti degli studi pilota

Gli studi registrativi a supporto del febuxostat presentano diversi aspetti metodologici, di seguito riportati.

In primo luogo, è stato impiegato un endpoint primario (riduzione dei livelli sierici di urato) surrogato e non clinico, al contrario degli attacchi di gotta, riconosciuti come endpoint clinicamente rilevanti che avrebbe permesso di trarre informazioni maggiori sugli esiti a lungo termine dei pazienti trattati con febuxostat. Un altro endpoint clinicamente rilevante, ma adottato come endpoint secondario (studio APEX) e non come endpoint principale, è stato la riduzione mediana delle dimensioni dei tofi. Oltretutto, dall'analisi è emersa una capacità di riduzione simile tra il febuxostat e il placebo e il metodo clinico utilizzato per la misurazione è stato giudicato inaffidabile a causa dell'ampia variabilità tra i vari accertamenti effettuati da uno stesso accertatore o da accertatori diversi. Per questo, il CHMP lo ha giudicato un endpoint clinico non robusto.

In entrambi gli studi, molti soggetti hanno interrotto prematuramente il trattamento, principalmente a causa della perdita di efficacia. Nello studio APEX, il 65%, 74% e 64% dei soggetti trattati con 8, 120 o 240 mg di febuxostat ha completato lo studio, rispetto al 79% dei pazienti in terapia con allopurinolo. In particolare, l'interruzione causata da attacchi di gotta è stata nettamente superiore per i pazienti in terapia con febuxostat (80 mg: 4,8%; 120 mg/die: 2,2%, 240 mg/die: 5,9%) rispetto ai pazienti con allopurinolo (0,37%).

Nello studio FACT, solo il 66% e il 61% dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg e 120 mg ha completato lo studio, in confronto al 74% dei trattati con allopurinolo. Come per lo studio APEX, anche in questo caso la discrepanza è dovuta ad una maggiore incidenza di attacchi di gotta.

Un aspetto che può avere inficiato i risultati ottenuti in entrambi gli studi pilota è rappresentato dalla dose di allopurinolo impiegata. Infatti, è stata utilizzata una dose di allopurinolo fissa (300 mg), quando il trattamento standard raccomandato dalla scheda tecnica dei prodotti contenenti allopurinolo, nonché dalla letteratura e dalle linee guida internazionali³, prevede la possibilità di aumentare la quantità di principio attivo fino ad un massimo di 800 mg/die. Secondo il CHMP dell'EMA, l'impiego della dose fissa di allopurinolo sarebbe alla base della discrepanza tra il tasso di risposta del 60% emerso da precedenti studi e quello del 21-22% ottenuto nei presenti studi (37-40% nei pazienti con livelli basali di acido urico < 9 mg/dl).

Il CHMP ha avanzato dubbi anche sul dosaggio di febuxostat impiegato, in particolare sulla titolazione della dose. Infatti, negli studi clinici la dose di partenza è stata 80 mg di febuxostat e non è stata effettuata una lenta titolazione della dose. Al contrario, secondo il CHMP iniziare la terapia con una dose da 40 mg e attuare una lenta titolazione della dose può essere utile per ridurre gli attacchi di gotta. A seguito di questa obiezione, la Ditta produttrice ha presentato all'EMA uno studio *post-marketing* il cui obiettivo è quello di chiarire se i pazienti possono beneficiare dall'adozione di una *slow dose-titration*.

Relativamente all'incremento degli attacchi di gotta, registrato in tutti i bracci al termine del periodo di profilassi obbligatoria, il CHMP ha ipotizzato che ciò si sia verificato perché l'intervallo di tempo scelto per la profilassi era troppo breve. In risposta alla *List of Questions* (D120 LoQ) prodotta dal CHMP, la Ditta ha convenuto che il periodo di profilassi da raccomandare per questi pazienti sia di 6 mesi. Tale raccomandazione è stata prevista nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del febuxostat.

Infine, va rilevato che la qualità della vita è risultata migliore nel gruppo dei trattati con allopurinolo rispetto a quelli in terapia con febuxostat.

Attualmente, sono in corso due studi a lungo termine in aperto: uno studio di fase II (TMX-xx-005) e uno di fase III (Cxx-021). Le analisi *ad interim* sembrano confermare i dati di efficacia emersi dagli studi pilota per un periodo di 20 mesi almeno di terapia. Tuttavia, il CHMP ha messo in luce come nello studio TMX-xx-005

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

non sia stato confermato quanto previsto dalla Ditta, ossia la capacità del febuxostat di abbassare e mantenere tali i livelli di urato sierico per almeno 4 anni di terapia.

Costo

Il costo di 28 giorni di trattamento con il febuxostat è di 44,66 € (confezioni da 28 cpr 80 mg e 120 mg), mentre con l'allopurinolo 100 mg (posologia 200 – 800 mg/die) è compreso in un intervallo di 2,31 € -9,27 €^{4,5}. Ciò comporta una spesa 5-10 volte superiore con il febuxostat rispetto all'allopurinolo.

Sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) che si sono verificate con frequenza comune sono state diarrea, mal di testa, nausea, alterazioni dei test di funzionalità epatica, capogiri, artralgia, dispepsia, aumento degli enzimi epatici, costipazione e aumento delle ALT.

Le ADR più preoccupanti che si sono verificate nei pazienti trattati con febuxostat sono state di tipo cardiovascolare; esse sono state analizzate secondo in criteri dell'*Antiplatelet Trialists Collaboration* (APTC) come eventi primari (incidenza combinata di morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale, arresto cardiaco non fatale) e secondari (angina, rivascolarizzazione, attacco ischemico transitorio, eventi trombotici vascolari di tipo venoso o dell'arteria periferica, insufficienza cardiaca congestizia): nel gruppo del febuxostat, l'incidenza degli eventi primari è risultata 4-5 volte maggiore rispetto a quella registrata nel gruppo dell'allopurinolo anche quando calcolata come incidenza percentuale (0,8% vs 0,2%; 1,3 vs 0,3 eventi per 100 persone-anno). Questi risultati hanno portato all'inserimento nelle sezioni 4.4 e 4.8 dei seguenti paragrafi:

“Il trattamento con febuxostat non è raccomandato nei pazienti con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco congestizio”.

“È stata osservata un'incidenza numericamente maggiore di eventi cardiovascolari segnalati dal ricercatore nel gruppo trattato con febuxostat rispetto a quello trattato con allopurinolo negli studi registrativi di Fase III (1,3 vs 0,3 eventi per 100 anni-paziente) e negli studi d'estensione a lungo termine (1,4 vs 0,7 eventi per 100 anni-paziente), sebbene non sia stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa e non sia stata stabilita alcuna relazione causale con febuxostat. I fattori di rischio individuati per questi pazienti consistevano in una anamnesi di malattia aterosclerotica e/o di infarto miocardico, oppure di scompenso cardiaco congestizio.”

Conclusioni

Benché il febuxostat si sia dimostrato superiore all'allopurinolo sull'endpoint surrogato della riduzione dei livelli sierici di urato in pazienti con gotta, i dati ad oggi disponibili non consentono di stabilire la sua efficacia clinica a lungo termine. Anzi, il farmaco si è dimostrato inferiore all'allopurinolo su misure di esito clinicamente rilevanti come gli attacchi di gotta (endpoint secondario) e la qualità della vita.

Il febuxostat non sembra apportare vantaggi neppure in termini di sicurezza (maggiore incidenza di reazioni avverse) e resta da chiarire il suo ruolo nel determinare l'insorgenza di gravi problemi cardiovascolari.

Tenuto conto delle scarse prove di efficacia, del profilo di sicurezza critico, del costo elevato e della disponibilità di valide opzioni terapeutiche per la medesima patologia, la CRF esprime parere negativo all'inserimento del febuxostat nel PTR.

Si raccomanda ai Servizi Farmaceutici una stretta sorveglianza della nota AIFA 91 e dell'andamento delle prescrizioni di febuxostat.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Bibliografia

1. Le basi farmacologiche della terapia. Undicesima edizione. - Goodman & Gilman - Edizione italiana.
2. European Medicines Agency. (EMA). Assessment Report for Adenuric. Procedure Doc Ref : EMEA/258531/2008.
3. NICE. Febuxostat for the management of hyperuricaemia in people with gout. December 2008. <http://guidance.nice.org.uk> (accesso del 19.04.2011).
4. Compendio Farmaceutico Farmadati – aggiornato al n. 58 del 30.03.2011.
5. Determinazione dell' Agenzia Italiana del Farmaco, 2 novembre 2010 (G.U. n.265 del 12.11.10).

Documento approvato nella seduta della CRF del 14 Aprile 2011