

Febuxostat

Descrizione farmaco

Antigottosi - M04AA03

Adenuric® A MENARINI IND FARM RIUN

28 cpr riv 80 mg - € 44,66

28 cpr riv 120 mg - € 44,66

Classe A Nota 91 - Tipo di ricetta: RR

Procedura di registrazione: **centralizzata europea**

Indicazione del nuovo principio attivo

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

Il nostro giudizio

Febuxostat ha dimostrato un'efficacia maggiore di allopurinolo come ipouricemizzante, ma non nel prevenire il rischio di ricadute di gotta. La tossicità cardiovascolare limiterebbe il suo utilizzo ai pazienti intolleranti o per i quali allopurinolo è controindicato.

Punti chiave

- Febuxostat è un nuovo farmaco per il trattamento dell'iperuricemia. La prescrizione a carico del SSN è soggetta a Nota AIFA 91, che lo inserisce come seconda linea di trattamento dopo allopurinolo¹⁰.
- Tre RCT con confronto con allopurinolo su 4.100 pazienti, hanno mostrato una maggiore efficacia di febuxostat nel raggiungere livelli di acido urico sierico <6 mg/100 ml (end point I)¹²⁻¹⁵. Tuttavia, il confronto è stato effettuato solo con allopurinolo 300 mg/die, sebbene tale farmaco si possa utilizzare fino ad una dose massima di 800 mg/die.
- Dai risultati di 2 studi in aperto su 1.202 pazienti, mediamente l'87% dei pazienti ha raggiunto e mantenuto livelli di acido urico sierico <6 mg/100 ml (end point I), senza differenza rispetto ad allopurinolo¹⁶.
- Le ADR più comuni con febuxostat sono state rash, aumento dei livelli di TSH, edema e anomalie nel test di funzionalità epatica. Inoltre negli studi registrativi si sono manifestati disturbi cardiaci con una frequenza 4-5 volte maggiore rispetto ad allopurinolo, sebbene non sia stato confermato il nesso di causalità¹².

Background

Iperuricemia è rappresentata dalla presenza di livelli di acido urico nel plasma superiori a 0,42 mmol/l (7 mg/100 ml) nell'uomo e nelle donne in post-menopausa e superiori a 0,36 mmol/l (6 mg/100 ml) nelle donne in pre-menopausa, ed è il più importante fattore di rischio di gotta¹.

La gotta è una patologia comune negli uomini sopra i 30 anni (incidenza del 5% vs 1% nelle donne²) e nelle persone anziane³. È caratterizzata da deposizione di cristalli di urato a livello tissutale con sviluppo di una risposta infiammatoria a livello delle articolazioni colpite^{2,4}. Ripetuti attacchi acuti

possono essere associati ad un visibile accumulo di depositi di cristalli (tofi) a livello di vari siti; i tofi rilasciano cristalli di urato di sodio nel liquido sinoviale con la generazione di ulteriori attacchi (gotta cronica)¹. Il trattamento della gotta prevede il controllo dell'attacco acuto attraverso l'utilizzo di FANS, colchicina e corticosteroidi² e la prevenzione degli episodi di gotta ricorrenti, per la quale tutte le linee guida raccomandano l'utilizzo di allopurinolo in 1ª linea^{1,2,5-7}, associato alla somministrazione concomitante nei primi tre mesi di terapia^{8,9} con farmaci ad azione profilattica (colchicina o FANS) per ridurre l'incidenza degli attacchi^{2,3,7}.

Febuxostat è un inibitore selettivo non purinico della xantina ossidasi, recentemente commercializzato in Italia. La prescrizione a carico del SSN è soggetta a Nota AIFA 91¹⁰.

Posologia: 80 mg/die incrementabili a 120 mg/die¹¹.

Efficacia

Gli studi a supporto dell'efficacia di febuxostat sono 3 RCT su un totale di 4.100 pazienti e 2 studi in aperto a lungo termine su un totale di 1.202 pazienti¹²⁻¹⁷.

I tre RCT (studio APEX¹³, FACT¹⁴ e CONFIRMS¹⁵) hanno arruolato una popolazione adulta (età media 52 anni), con gotta e iperuricemia (definita come urato di sodio nel plasma ≥8 mg/100 ml). Due studi^{13,15} hanno incluso pazienti con insufficienza renale lieve moderata (creatininemia compresa tra 1,5 e 2 mg/100 ml), mentre nel terzo studio¹⁴ tali pazienti sono stati esclusi. Tutti gli studi prevedevano un confronto tra febuxostat a diversi dosaggi ed allopurinolo. Va sottolineato come la dose massima utilizzata per allopurinolo (300 mg) era molto inferiore a quanto consentito da scheda tecnica (dose massima 800 mg/die).

End point I era la percentuale dei pazienti nei quali i livelli di acido urico sierico risultavano <6 mg/100 ml nelle ultime 3 misurazioni mensili per gli studi FACT¹⁴ e APEX¹³ e nell'ultima misurazione per lo studio CONFIRMS¹⁵.

Nello studio APEX¹³, di 28 settimane, 1.072 pazienti sono stati trattati con febuxostat da 80 mg/die a 240 mg/die (dose non autorizzata), allopurinolo 300 mg/die o 100 mg/die in caso di insufficienza renale (creatininemia di 1,5-2 mg/100 ml) o placebo. Nello studio FACT¹⁴, di 52 settimane, 760 pazienti sono stati trattati con febuxostat 80 mg/die, 120 mg/die o allopurinolo 300 mg/die. Nello studio CONFIRMS¹⁵, di 6 mesi, 2.268 pazienti sono stati trattati con febuxostat 40 mg/die (dose non autorizzata) o 80 mg/die o allopurinolo 200-300 mg/die.

In tutti e 3 gli studi febuxostat alle dosi di 80, 120 e 240 mg è risultato superiore ad allopurinolo (**tabella 1**)¹³⁻¹⁵, ma in nessuno febuxostat si è dimostrato superiore ad allopurinolo nel ridurre il ricorso a trattamenti di emergenza.

Sono inoltre disponibili 2 studi in aperto a lungo termine su un totale di 1.202 pazienti. End point I era la percentuale di pazienti che raggiungevano e mantenevano un livello di acido urico sierico <6 mg/100 ml^{16,17}.

Nel primo studio¹⁶ (EXCEL), randomizzato della durata di 3 anni, sono stati arruolati 1.086 pazienti che avevano completato gli studi FACT¹⁴ e APEX¹³. I pazienti sono stati trattati con una somministrazione giornaliera di febuxostat 80 mg o 120 mg o allopurinolo 300 o 100 mg. Durante i primi 6 mesi dall'arruolamento potevano intervenire modifiche di dosaggio o di farmaco per i pazienti che non mostravano un'uricemia <6 mg/100 ml, registrate nel 27% dei trattati con febuxostat e nel 59% dei trattati con allopurinolo. Dal sesto mese i pazienti mantenevano la terapia a dose fissa con febuxostat 80 mg, 120 mg o allopurinolo. Considerando i 177

tabella 1**Percentuale di pazienti con livello di urati <6 mg/100 ml a 1-3 mesi dalla fine dello studio¹²⁻¹⁵**

Studio	Popolazione	F 40 mg	F 80 mg	F 120 mg	F 240 mg	A 100-300 mg	p relativa a F vs A
APEX ¹³ (n=1.072)	pop. totale	-	48,0%	65,0%	69,0%	22,0%	<0,001
	insufficienza renale	-	44,0%	46,0%	60,0%	0,0%	P<0,05
FACT ¹⁴ (n=760)	pop. totale	-	53,0%	62,0%	-	21,0%	<0,001
CONFIRMS ¹⁵ (n=2.268)	pop. totale	45,2%	67,1%*	-	-	42,1%	*<0,001
	insufficienza renale	49,7%	71,6%*	-	-	42,3%	*<0,001

F=febuxostat; A=allopurinolo. *Solo la dose di febuxostat 80 mg è risultata superiore ad allopurinolo.

pazienti che hanno portato a termine lo studio, pari al 16% della popolazione inizialmente arruolata (unico dato disponibile), rispettivamente il 91%, 92%, 90% ha raggiunto l'end point I, senza differenza tra i gruppi¹⁶.

Nel secondo studio non controllato¹⁷ (FOCUS), della durata di 5 anni, 116 pazienti sono stati trattati per le prime 4 settimane con febuxostat 80 mg/die; tra la 4^a e la 24^a settimana per 44 pazienti (38%) il dosaggio è stato diminuito a 40 mg/die o aumentato a 120 mg/die. A 5 anni, l'83% dei pazienti presentava un'uricemia <6 mg/100 ml¹⁷.

Sicurezza

I dati di sicurezza riportati dall'EMA sono relativi a 24 studi di fase I e 5 studi di fase II/III su 2.531 pazienti¹². Considerando gli studi di fase III, l'incidenza di eventi avversi è risultata inferiore con febuxostat (73%) rispetto a allopurinolo (80%); mentre negli studi a lungo termine è stata superiore con febuxostat (71% vs 57%). Le ADR correlate al trattamento sono state mediamente del 20% in ogni gruppo per gli studi di fase III e del 12% per gli studi a lungo termine, con un'incidenza superiore con febuxostat. Le ADR più comuni sono state: rash (7,5% con febuxostat vs 8% con allopurinolo), aumento dei livelli di TSH (6% vs 4%), edema (4% vs 1%), anomalie nel test di funzionalità epatica (3,5% vs 4%), diarrea (5% vs 5,5%), nausea (3% vs 1,5%)¹²⁻¹⁵.

Le ADR gravi sono state del 5% con febuxostat e allopurinolo rispetto al 1% con placebo¹².

I dati di sicurezza derivanti da un registro americano hanno rilevato dal 2006 complessivamente 12 decessi tra i trattati con febuxostat, nessuno considerato correlato al trattamento. Tuttavia è stata ipotizzata una causa cardiovascolare per 9 delle 12 morti¹². Negli studi si sono registrati 19 decessi, di cui 16 con febuxostat e 3 con allopurinolo¹⁴⁻¹⁶. Anche in questo caso è stato escluso il nesso di causalità.

Gli abbandoni per reazioni avverse sono stati simili tra febuxostat 80 e 120 mg e allopurinolo negli studi APEX (7-8%)¹³ e CONFIRMS (6-9%)¹⁵, mentre nello studio FACT¹⁴ gli abbandoni con febuxostat sono stati il doppio rispetto ad allopurinolo (7,5% vs 3%). Le ADR che hanno determinato la maggior parte degli abbandoni sono: anomalie nel test di funzionalità epatica, diarrea e rash¹³⁻¹⁵.

Negli studi APEX¹³ e CONFIRMS¹⁵ si sono registrati eventi avversi gravi a livello cardiovascolare, con un'incidenza simile tra i gruppi: con febuxostat 80 mg l'incidenza è stata del 5-8%, con febuxostat 120 mg del 7% e con allopurinolo del 6-7%. Nello studio EXCEL¹⁶ l'incidenza è stata inferiore, pari al 3% sia con febuxostat che con allopurinolo. Su tale even-

to avverso è stata condotta dalla ditta produttrice un'analisi specifica sul rischio di eventi cardiovascolari, che includeva mortalità cardiovascolare, infarto non fatale, ictus non fatale e arresto cardiaco non fatale¹². L'incidenza di tali eventi con febuxostat è risultata superiore di 4-5 volte rispetto ad allopurinolo sia negli RCT (0,8% con febuxostat 80 mg, 1% con 120 mg e 0,2% con allopurinolo) che negli studi a lungo termine (2,62% con febuxostat a tutte le dosi vs 0,56% con allopurinolo)¹². Tale incidenza si traduce in un rischio di manifestare eventi pari 1,3-1,4 casi su 100 anni-persona con gli 80 mg, a 1,3-1,6:100 con i 120 mg e a 0,3-0,7:100 con allopurinolo¹². Tuttavia questa differenza non raggiunge la significatività statistica e il nesso di causalità con il farmaco non è stato confermato¹². Gli eventi cardiovascolari sono stati inseriti nel RMP del farmaco come rischi potenziali, per i quali è prevista farmacovigilanza di routine, lo svolgimento di uno studio di sicurezza post-marketing e l'inserimento nella scheda tecnica della controindicazione per pazienti con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco congestizio^{11,12}.

Costo

Febuxostat 80 mg/die costa 20 volte in più rispetto ad allopurinolo 300 mg/die (€ 2,40 vs € 48). Considerando invece la dose massima, febuxostat 120 mg/die costa circa 7 volte in più di allopurinolo 800 mg/die (€ 7 vs € 48).

Visto dagli altri

Enti a supporto delle Agenzie nazionali o regionali

NICE 2008. <http://guidance.nice.org.uk/>. Febuxostat può portare un miglioramento come seconda linea.

National Horizon Scanning Centre 2006. Può essere utile in pazienti intolleranti o resistenti a allopurinolo o con iperuricemia non controllata e con problematiche renali.

Scottish Medicines Consortium 2010. L'uso di febuxostat deve essere limitato ai pazienti per i quali allopurinolo è inadeguato, non tollerato o controindicato.

Bollettini indipendenti e altri

La Revue Prescrire 2008; 28: 726-9. Non apporta niente di nuovo. I rischi cardiaci ed epatici sembrano maggiori con febuxostat rispetto a allopurinolo.

MTRAC 2010. www.mtrac.co.uk/. L'utilizzo in terapia è limitato ad una seconda linea dopo allopurinolo.

Bibliografia

Disponibile in www.dialogosulfarmaci.it