



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

FEBUXOSTAT (Uloric – Takeda Canada Inc.) Indication : la goutte

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande qu'Uloric, dont le nom générique est febuxostat, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés par les régimes d'assurance-médicaments publics du pays dans le traitement de la goutte symptomatique en cas d'hypersensibilité (réaction) avérée à l'allopurinol.

Motifs de la recommandation :

1. Trois études examinées par le CCCEM révèlent qu'Uloric abaisse le taux d'acide urique sérique à moins de 6 mg/dl chez un plus grand nombre de patients que le fait l'allopurinol. Toutefois, il n'y a pas de différence entre Uloric et l'allopurinol quant au nombre de patients devant être traités pour un accès de goutte dans deux de ces études, tandis que ce nombre est plus élevé dans le groupe d'Uloric que dans le groupe de l'allopurinol dans l'autre étude.
2. À la dose de 80 mg une fois par jour, Uloric coûte plus cher (1,59 \$) que l'allopurinol à raison de 100 à 800 mg par jour (0,08 \$ à 0,52 \$).
3. Étant donné qu'Uloric et l'allopurinol agissent de la même manière, Uloric ne constitue pas une solution de rechange lorsque l'allopurinol est inefficace. Cependant, les deux médicaments ont une structure chimique différente et quelques données indiquent qu'Uloric pourrait être une option utile en cas d'hypersensibilité à l'allopurinol.

À souligner :

1. Même en sachant qu'Uloric produit une baisse du taux d'acide urique chez un plus grand nombre de patients comparativement à l'allopurinol, le Comité se dit préoccupé par le risque de surestimation de l'efficacité comparative d'Uloric du fait que les études le comparent à l'allopurinol à des doses fixes (pas d'augmentation de la dose, ni de dose supérieure à 300 mg par jour).
2. Le syndrome d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse se caractérise par une éruption cutanée majeure, de la fièvre, une atteinte organique multiple, l'enflure des ganglions lymphatiques et des anomalies sanguines, telle la hausse du nombre d'éosinophiles (globules blancs qui interviennent dans la réaction allergique) et de lymphocytes atypiques (inhabituels) (globules blancs qui participent à la lutte contre les infections). Les symptômes

Recommandation en langage clair

se manifestent habituellement de deux à huit semaines après le début du traitement par le médicament en cause (médicaments le plus fréquemment en cause : certains anticonvulsivants, les sulfamides, l'allopurinol, les antibiotiques et des médicaments destinés au traitement de l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine). Les symptômes varient grandement d'un patient à un autre, et ils ne sont pas forcément tous présents dans chaque cas. Néanmoins, la présence de trois symptômes, dont l'atteinte d'au moins une partie du corps outre la peau, est nécessaire au diagnostic de ce syndrome. La fièvre apparaît dans la majorité des cas. À l'exclusion de la peau, l'organe le plus fréquemment touché est le foie (altération du fonctionnement, inflammation du foie), mais beaucoup d'autres peuvent être touchés également, notamment les reins, les poumons, le système sanguin, le système lymphatique, le cœur et l'appareil digestif. La plupart des personnes présentent des symptômes cutanés, sous la forme d'une éruption le plus souvent, quoique d'autres formes se manifestent à l'occasion (p. ex., plaques, desquamation, pustules).

Contexte :

Uloric fait partie de la classe des inhibiteurs de la xanthine oxydase. En effet, c'est en s'opposant à la xanthine oxydase, enzyme qui participe à la formation de l'acide urique, qu'il abaisse la concentration de cet acide. Le taux d'acide urique normal est inférieur à 360 µmol/L (6 mg/dl). Santé Canada a autorisé la mise en marché d'Uloric dans le traitement de la goutte, par diminution du taux d'acide urique, chez l'adulte.

Le médicament se vend en comprimés de 80 mg; la posologie recommandée par Santé Canada est de 80 mg une fois par jour.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Pour prendre sa décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen des études médicales sur Uloric, l'examen de l'évaluation économique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance aux yeux des personnes aux prises avec la maladie.

Études cliniques

Le Comité a passé en revue trois études menées auprès de personnes atteintes de goutte (diagnostic posé conformément aux critères de l'American College of Rheumatology) dont le taux d'acide urique est élevé (hyperuricémie définie comme étant un taux d'acide urique égal ou supérieur à 8 mg/dl) :

- L'étude APEX se déroule dans diverses cliniques durant six mois et regroupe 1 072 participants répartis dans cinq groupes d'intervention : Uloric à la dose de 80 mg par jour, Uloric à raison de 120 mg par jour, Uloric à la dose de 240 mg par jour, le placebo (comprimé ne contenant pas d'ingrédient actif) et l'allopurinol à raison de 300 mg ou de 100 mg par jour selon l'état de la fonction rénale.
- L'étude FACT, qui compte 762 participants, dure un an et se déroule dans plusieurs cliniques; elle comprend trois groupes d'intervention : Uloric à la dose de 80 mg par jour, Uloric à raison de 120 mg par jour et l'allopurinol à la dose de 300 mg par jour.
- L'étude CONFIRMS de six mois regroupe 2 268 patients et se déroule dans plusieurs cliniques. Les participants sont répartis dans l'un ou l'autre des trois groupes

Recommandation en langage clair

d'intervention : Uloric à la dose de 80 mg par jour, Uloric à raison de 120 mg par jour et l'allopurinol à la dose de 300 mg ou de 200 mg par jour selon l'état de la fonction rénale.

Les trois études sont destinées à mettre à l'épreuve Uloric comparativement à l'allopurinol, plus précisément à savoir s'il est aussi efficace que l'allopurinol à tout le moins et, si tel est le cas, à procéder à des analyses pour savoir s'il est supérieur à l'allopurinol. L'étude méthodique (étude approfondie ou synthèse de la documentation pertinente du point de vue de la question de recherche fondamentale) du PCEM ne tient compte que des données ayant trait à Uloric à la posologie recommandée par Santé Canada (80 mg par jour).

La plupart des participants des études sont des hommes âgés de 45 à 65 ans atteints de goutte depuis au moins 10 ans. Les trois études comportent une période d'élimination, de deux semaines pour les études APEX et FACT et de quatre semaines pour l'étude CONFIRMS, durant laquelle les médicaments qui diminuent le taux d'acide urique sont cessés afin que l'effet du traitement s'estompe. Aucune des études ne compte de patients atteints de maladie rénale grave; l'étude FACT a précisément exclu les personnes atteintes d'une telle maladie. Les trois études prévoient un traitement supplémentaire par le naproxen ou la colchicine durant huit semaines au minimum.

La dose fixe d'allopurinol, ce qui exclut la possibilité d'adapter la dose ou de hausser la dose au-delà de 300 mg par jour, et la disparité entre les groupes d'intervention quant au nombre de personnes mettant un terme prématurément à leur participation à l'étude sont deux aspects qui risquent d'entacher l'exactitude des résultats.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la qualité de vie, les accès rapportés par les participants, la variation du taux d'acide urique, les abandons pour cause d'effet indésirable ou d'accès, les effets indésirables graves et l'éruption cutanée.

Les études ont pour but principal d'évaluer les aspects respectifs suivants :

- APEX : la proportion de participants dont le taux d'acide urique des trois derniers mois est inférieur à 6,0 mg/dl.
- FACT : la proportion de participants dont le taux d'acide urique des trois derniers mois est inférieur à 6,0 mg/dl.
- CONFIRMS : la proportion de participants dont le taux d'acide urique est inférieur à 6,0 mg/dl à la dernière consultation.

Les trois études considéreront qu'Uloric est tout aussi efficace que l'allopurinol si la proportion de participants dont le taux d'acide urique s'abaisse en deçà de 6,0 mg/dl dans les groupes traités par Uloric n'est pas inférieure de 10 % à la proportion des participants dont le taux d'acide urique atteint ce niveau dans les groupes de l'allopurinol. Les groupes de patients qui ont transmis des observations au PCEM n'accordent pas d'importance à la concentration sérique d'acide urique.

Aucune des études ne se penche sur la question de la douleur provoquée par l'accès de goutte, alors que cet aspect de la maladie revêt de l'importance pour les groupes de patients qui ont transmis des observations au PCEM.

Recommandation en langage clair

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Les études APEX et FACT ne constatent pas de différences entre Uloric et l'allopurinol quant à la proportion de participants devant être traités pour un accès de goutte, que ce soit durant les huit premières semaines ou de la semaine neuf à la fin de l'étude. Par contre, l'étude CONFIRMS mentionne que les participants des groupes d'Uloric sont plus nombreux à présenter un accès de goutte que les participants du groupe de l'allopurinol, que ce soit durant les huit premières semaines (20,1 % contre 15,2 %) ou de la semaine neuf au terme de l'étude (12,8 % contre 8,4 %).
- Dans les trois études, le taux d'acide urique des personnes traitées par Uloric diminue dans une plus grande mesure que celui des personnes traitées par l'allopurinol et il est plus probable que ce taux baisse en deçà de 6 mg/dl.
- Les études APEX et FACT examinent la qualité de vie. Ni Uloric à la dose de 80 mg par jour, ni l'allopurinol à raison de 300 mg par jour n'améliorent pour la peine la qualité de vie, et il n'y a pas de différences marquées entre les traitements sous cet angle.
- Les études n'abordent pas la question de la douleur due à la goutte, aspect d'importance pour les groupes de patients. Cependant, les échelles de mesure de la qualité de vie utilisées dans les études APEX et FACT évaluent la douleur. Dans tous les cas, l'atténuation de la douleur est de plus grande ampleur avec l'allopurinol qu'avec Uloric, mais l'importance de la différence est indéterminée.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Le pourcentage des patients qui interrompent leur participation à l'étude va de 20 % à 35 % dans les groupes d'Uloric à raison de 80 mg, tandis qu'il varie de 18 % à 26 % dans les groupes de l'allopurinol; pour deux des études, le nombre d'abandons total dans les groupes d'Uloric est supérieur à celui dans les groupes de l'allopurinol.
- La fréquence des arrêts de traitement pour cause d'accès de goutte est plus élevée pour Uloric à la dose de 80 mg (4,9 %) que pour l'allopurinol (0,4 %) dans l'étude APEX, alors que dans les études FACT et CONFIRMS, la proportion des patients cessant le traitement en raison d'un accès de goutte est sensiblement la même pour les deux médicaments.
- La proportion de participants aux prises avec une éruption cutanée est semblable dans les groupes d'Uloric à la dose de 80 mg et dans les groupes de l'allopurinol des trois études. De même, il n'y a pas de différence entre Uloric à raison de 80 mg et l'allopurinol quant à la proportion de participants cessant le traitement en raison d'une éruption cutanée imputable au traitement dans les trois études.
- Dans les trois études, le pourcentage de patients aux prises avec un effet indésirable est du même ordre dans les groupes d'Uloric à la dose de 80 mg et de l'allopurinol.

Coût et rentabilité

L'évaluation économique du fabricant compare Uloric à la dose de 80 mg par jour et l'allopurinol à raison de 300 mg par jour dans le traitement de l'hyperuricémie chez des personnes atteintes de goutte. Elle repose sur l'hypothèse voulant que le taux d'acide urique élevé provoque un accès de goutte et ainsi détériore la qualité de vie. Les études examinées par le Comité n'appuient pas cette thèse; elles démontrent que bien que le taux d'acide urique des personnes traitées par Uloric soit inférieur à celui des personnes traitées par l'allopurinol, les participants des deux groupes jouissent de la même qualité de vie sur la foi du questionnaire SF-36. En outre, les résultats des études peuvent donner à penser qu'Uloric est plus efficace qu'il ne l'est

Recommandation en langage clair

en réalité, par rapport à l'allopurinol, du fait que la dose de ce dernier est fixe (pas de possibilité d'adapter la dose, ni d'administrer le médicament à une dose supérieure à 300 mg par jour).

À la posologie de 80 mg une fois par jour, le coût d'Uloric (1,59 \$) est supérieur à celui de l'allopurinol à une dose allant de 100 à 800 mg par jour (0,08 \$ à 0,52 \$).

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les patients se préoccupent particulièrement de la douleur que provoque l'accès de goutte.
- Pour les patients, Uloric représente une solution de rechange préventive lorsque les traitements actuels sont contre-indiqués.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité souligne que la relation entre le haut taux d'acide urique et l'accès de goutte reste incertaine et que le choix du traitement en pratique clinique repose sur les accès et les symptômes de la maladie plutôt que sur le taux d'acide urique. Plus précisément, il fait remarquer que la survenue d'accès incitera probablement le clinicien à prescrire l'allopurinol à une dose supérieure à 300 mg par jour.
- Dans une étude de petite envergure menée auprès de 13 personnes ayant manifesté une grave réaction à l'allopurinol, 12 patients ont toléré Uloric (durée de traitement moyenne de 10 mois), tandis qu'un patient a manifesté une angéite nécrosante leucocytoclasique (maladie caractérisée par l'inflammation des vaisseaux sanguins parcourant la peau) quatre jours après le début du traitement par Uloric.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente).

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.acmts.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

Recommandation en langage clair

À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.