

Le febuxostat dans la prévention de la crise de goutte

Sommaire

- ✓ Le febuxostat est un inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase. Il est à l'étude dans la prise en charge de l'hyperuricémie et de la goutte.
- ✓ Dans un essai clinique randomisé de phase III d'une durée de 52 semaines, le febuxostat s'est révélé supérieur à l'allopurinol dans la réduction du taux d'acide urique. Le médicament est d'efficacité égale à celle de l'allopurinol dans la prévention de la crise de goutte. Même si les effets indésirables ont été semblables dans les groupes, les personnes traitées par le febuxostat ont été plus nombreuses que les personnes sous allopurinol à interrompre le traitement.
- ✓ Les effets indésirables les plus fréquents du febuxostat sont des anomalies de la fonction hépatique, la diarrhée, la céphalée, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale et l'étourdissement.
- ✓ Vu que l'insuffisance rénale est un facteur de risque d'hyperuricémie et de goutte, il importe de confirmer l'innocuité et l'efficacité du febuxostat dans cette situation; les données à ce sujet sont toutefois limitées.
- ✓ L'adoption du febuxostat sera probablement ralentie par son prix élevé comparativement à celui de l'allopurinol, même s'il est démontré qu'il présente des avantages dans certains groupes.

La technologie

Le febuxostat (TEI-6720; TMX-67) est un médicament administré par voie orale destiné à la prise en charge de l'hyperuricémie (acide urique sérique élevé) et de la goutte. En inhibant de façon sélective l'enzyme xanthine oxydase, le febuxostat réduit le taux d'acide urique sérique, et peut ainsi prévenir la goutte aiguë¹.

Stade de la réglementation

Le febuxostat n'est pas encore d'usage approuvé au Canada, aux États-Unis ou au Royaume-Uni². Le promoteur, Teijin Pharma Limited, a octroyé sous licence

la mise au point et le marketing du febuxostat à TAP Pharmaceutical Products Inc en Amérique du Nord et à Ipsen en Europe^{2,3}. Une demande de mise en marché de nouveau médicament concernant le febuxostat a été présentée à la Food and Drug Administration aux États-Unis en décembre 2004². La même demande devrait être présentée à l'Union européenne en 2006².

Groupe cible

La goutte est une arthrite inflammatoire caractérisée par des dépôts de cristaux d'urate dans au moins une articulation⁴. Les articulations touchées deviennent rouges, sensibles et enflées, et leur amplitude diminue^{5,6}. Le gros orteil, le coup de pied, le talon, le genou, le poignet, les doigts et les coudes sont là où la maladie frappe le plus^{5,6}. Au stade de la goutte tophacée, quand les tissus tuméfiés durcissent, la destruction et la déformation articulaires sont courantes^{5,6}. La crise de goutte est intermittente au début, mais la maladie évolue en général vers la chronicité et le stade de la goutte tophacée^{4,5}. Le diagnostic définitif suppose l'aspiration du liquide articulaire, parfois impossible en pratique. Par conséquent, la goutte est souvent diagnostiquée d'après les symptômes⁵.

Près de 3 % des Canadiens souffrent de la goutte, la prévalence de la maladie étant quatre fois plus élevée chez l'homme que chez la femme⁷. L'hyperuricémie représente le facteur de risque le plus important. Quant aux autres facteurs de risque, ce sont l'obésité, la consommation d'alcool, le régime alimentaire, l'hyperinsulinémie, la déshydratation, l'insuffisance rénale et certains médicaments comme les diurétiques et l'acide acétylsalicylique, qui diminuent l'excrétion d'acide urique^{5,8}.

Pratique courante

La prophylaxie médicamenteuse de la goutte aiguë peut être indiquée en présence d'au moins deux crises par année, de tophus ou de surproduction documentée d'acide urique^{5,8-10}. L'un des objectifs du traitement consiste à abaisser le taux d'acide urique sérique (TAUS) en deçà de 0,36 mmol/L^{5,8}, parce qu'un TAUS supérieur

à 0,40 mmol/L entraînera probablement la formation de cristaux⁵. Parmi les médicaments qui diminuent le TAUS, mentionnons les uricosuriques qui favorisent l'excrétion d'acide urique, soit le probénécide et le sulfapyrazone, et les uricostatiques qui entravent la synthèse d'acide urique, à savoir l'allopurinol⁵. Les médicaments de l'une ou de l'autre classe forment le traitement de première intention^{5,10}. La prophylaxie de la goutte aiguë n'a pu compter sur aucun nouveau médicament dans les 40 dernières années, l'allopurinol étant le dernier en date^{1,2,11}.

Seul inhibiteur de la xanthine oxydase sur le marché canadien, l'allopurinol est le médicament le plus souvent prescrit dans la prophylaxie de la goutte⁵. Un sondage auprès de rhumatologues ontariens révèle que l'allopurinol est l'hypo-uricémiant de premier recours prescrit par 99 % d'entre eux⁵.

Comparativement aux uricosuriques, l'allopurinol a l'avantage d'une administration unique quotidienne⁹. En outre, que l'hyperuricémie soit provoquée par une surproduction ou une sous-excrétion d'acide urique, l'allopurinol est efficace à abaisser le TAUS⁹. La surveillance du TAUS est cependant nécessaire pour déterminer la dose optimale d'allopurinol.

Données probantes

Cinq essais cliniques de phase II ou III évaluent l'efficacité du febuxostat dans la goutte¹²⁻¹⁶. Dans toutes les études, le febuxostat diminue de manière significative le TAUS, quoique la durée du suivi dans la plupart des cas^{12,14-16} soit insuffisante pour évaluer des paramètres cliniques comme l'incidence de la crise de goutte ou la variation de la taille ou du nombre de tophus¹⁷.

L'essai clinique randomisé publié le plus long portant sur le febuxostat dans la goutte a duré 52 semaines (voir le tableau 1). Dans cet essai, le febuxostat aux

doses de 80 mg et de 120 mg a été comparé à l'allopurinol à raison de 300 mg auprès de 760 personnes souffrant de goutte dont le TAUS est supérieur ou égal à 0,48 mmol/L¹³. La colchicine ou le naproxen ont été administrés dans tous les groupes pendant les huit premières semaines de l'étude en prévention de la crise de goutte aiguë, fréquente à l'instauration d'une thérapie hypo-uricémiant¹³. La dose d'allopurinol n'a pas été optimisée en fonction du TAUS. Le principal critère de jugement de l'étude est l'obtention d'un TAUS <0,40 mmol/L aux trois dernières consultations mensuelles. Les paramètres d'intérêt secondaires sont la crise de goutte, le pourcentage de réduction de la surface et la variation du nombre des tophus¹³. Le compte rendu mentionne les résultats d'analyses de sous-groupes sans que celles-ci aient été décrites au préalable¹³.

Les participants randomisés dans les groupes du febuxostat à 80 mg et du febuxostat à 120 mg sont plus nombreux à satisfaire le principal critère de jugement de l'étude que les personnes randomisées dans le groupe de l'allopurinol¹³. Il en est de même concernant les paramètres d'intérêt secondaires ayant trait au TAUS. Les résultats indiquent que le febuxostat à la dose unique quotidienne de 80 mg ou de 120 mg est plus efficace que l'allopurinol à raison de 300 mg dans la réduction du TAUS. Par contre, les paramètres cliniques ne sont pas remarquablement différents entre les groupes. Dans l'ensemble, de 64 % à 70 % des participants ont souffert d'une crise de goutte nécessitant un traitement dans la période allant de la semaine 9 à la semaine 52, sans qu'il y ait une différence notable entre les groupes. Des études ouvertes de plus longue durée sur le febuxostat dans la goutte sont en cours^{18,19}. Les résultats d'un essai clinique de petite envergure, d'une durée de deux ans, démontrent que 74 % à 81 % des participants ont obtenu un TAUS <0,40 mmol/L et que la valeur du TAUS a diminuée de 45 % à 48 % par rapport à la valeur initiale à toutes les consultations²⁰. Au moment de la présentation des résultats, près de 59 % des

Tableau 1 : Essai clinique randomisé de phase III comparant le febuxostat et l'allopurinol¹³

Critère de jugement	Febuxostat 80 mg [†]	Febuxostat 120 mg [†]	Allopurinol 300 mg
<i>Principal critère de jugement</i>			
TAUS < 0,40 mmol/L aux trois dernières consultations	53 %; p<0,001	62 %; p<0,001	21 %
<i>Paramètres d'intérêt secondaires</i>			
TAUS < 0,40 mmol/L à la dernière consultation	74 %; p<0,001	80 %; p<0,001	36 %
Changement du TAUS à la dernière consultation	-45 %; p<0,001	-52 %; p<0,001	-33 %
Proportion des patients traités pour une crise de goutte dans les semaines 9 à 52	64 %; p=NS	70 %; p=NS	64 %
Changement médian de la surface tophacée à la semaine 52	-83 %; p=NS	-66 %; p=NS	-50 %
Changement médian du nombre de tophus à la semaine 52	0 %; p=NS	-1 %; p=NS	0 %

TAUS = taux d'acide urique sérique; NS = non significatif; [†] = valeur p comparativement à allopurinol.

participants étaient présents à la fin de la période de suivi de 24 mois²⁰. Enfin, citons une étude ouverte¹⁹, qui compte 1 500 personnes provenant de deux essais cliniques randomisés et contrôlés sur le febuxostat, dont les résultats ne sont pas encore connus^{13,14}.

Effets indésirables

Dans les cinq essais cliniques réunis, les effets indésirables du febuxostat les plus fréquents sont les anomalies de la fonction hépatique, la diarrhée, la céphalée, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale, l'étourdissement¹²⁻¹⁴ et la crise de goutte^{15,16}. Un cas du syndrome Guillain Barré a été signalé¹². Dans l'étude de 52 semaines, la probabilité de subir un effet indésirable quel qu'il soit est la même dans les groupes du febuxostat 80 mg et de l'allopurinol 300 mg mais inférieure dans le groupe du febuxostat 120 mg¹³. Il n'y a pas de différences remarquables du point de vue de l'incidence des effets indésirables graves entre le febuxostat 80 mg, le febuxostat 120 mg et l'allopurinol 300 mg¹³. La fréquence des abandons de traitement est par contre beaucoup plus élevée dans les groupes du febuxostat²¹.

Administration et coût

Dans l'étude de 52 semaines, la posologie du febuxostat est de 80 ou 120 mg une fois par jour en administration orale. Le fabricant n'indique rien concernant la posologie. De même, aucune information sur le coût du febuxostat n'est disponible. Le coût de l'allopurinol est d'environ 0,04 \$ par jour à la dose de 300 mg²². La surveillance du TAUS, nécessaire pendant le traitement par l'allopurinol, ajoute au coût de celui-ci, mais rien n'indique que cette surveillance soit nécessaire pendant le traitement par febuxostat¹⁰. Compte tenu que le febuxostat serait plus efficace que l'allopurinol mais plus coûteux que celui-ci, la question de la rentabilité devient importante, quoiqu'il soit impossible de l'évaluer en ce moment.

Activités dans le domaine

Plusieurs médicaments prévus dans la prise en charge de la goutte sont en cours de mise au point. Quelques inhibiteurs de la xanthine oxydase en sont aux essais précliniques ou de phase I^{2,6,23}, et un uricosurique est à l'étude dans des essais de phase II⁸. Des uricases pégyliées sont à l'étude dans des essais de phase I ou II sur la goutte, mais leur utilisation sera sans doute limitée en raison de l'administration parentérale, de l'antigénicité et de la brève demi-vie^{2,3,5}.

Taux d'utilisation

De brèves études de sept jours de petite envergure révèlent que le febuxostat 80 mg est bien toléré en présence d'insuffisance rénale ou hépatique, qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose^{24,25}, malgré que la question doive être étudiée à plus long terme. Des données probantes révèlent que le febuxostat est un inhibiteur de la xanthine oxydase plus puissant que l'allopurinol et qu'il serait donc avantageux dans les cas réfractaires^{11,26}. Environ 5 % des personnes ne peuvent tolérer l'allopurinol². Pour elles, le febuxostat serait une solution de rechange dans la prévention de la crise de la goutte². L'adoption de febuxostat pourrait être freinée cependant par son prix élevé comparativement à celui de l'allopurinol, même s'il est plus avantageux dans certains groupes.

Questions d'implantation

L'utilisation du febuxostat n'est pas encore autorisée en Amérique du Nord². Les études à son sujet sont brèves. À noter que deux études ouvertes sur l'innocuité et l'efficacité au long cours du febuxostat devraient se terminer en décembre 2007^{18,19}.

Références

1. Wortmann RL. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(3):319-24.
2. Tomlinson B. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6(11):1168-78.
3. Prous JR. *Drugs Future* 2005;30(2):181-6.
4. Choi HK, et al. *Ann Intern Med* 2005;143(7):499-516.
5. Schlesinger N. *Drugs* 2004;64(21):2399-416.
6. Choy G. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(14):2443-53.
7. A royal pain: update on the management of gout. *Informed* 2005;11(2):1-4.
8. Wortmann RL, et al. *Adv Stud Med* 2005;5(4):183-94.
9. Terkeltaub RA. *N Engl J Med* 2003;349(17):1647-55.
10. Mikuls TR, et al. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):937-43.
11. Cannella AC, et al. *Am J Manag Care* 2005;11 Suppl 15:S451-8.
12. Becker MA, et al. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):916-23.
13. Becker MA, et al. *N Engl J Med* 2005;353(23):2450-61.
14. Schumacher HR, et al. *Arthritis Rheum* 2005;52 (9 Suppl S):S680.
15. Kamatani N, et al. Presentation at ACR/ARHP 68th annual scientific meeting; 2004 Oct 16-21; San Antonio.

16. Kamatani N, et al. Presentation at ACR/ARHP 68th annual scientific meeting; 2004 Oct 16-21; San Antonio.
17. Moreland LW. *N Engl J Med* 2005;353(23):2505-7.
18. Open-label study, to assess the long-term safety of febuxostat in subjects with Gout who participated in the double-blind study (TMX-00-004). In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2006. NCT00174941. Available: <<<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00174941>>>.
19. Open-label, randomized, controlled study of allopurinol vs. febuxostat in subjects completing the phase 3 trials C02-009 or C02-010. In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2006. NCT00175019. Available: <<<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00175019>>>.
20. Schumacher HR, et al. Presentation at ACR/ARHP 68th annual scientific meeting; 2004 Oct 16-21; San Antonio.
21. Lustberg ME. *N Engl J Med* 2006;354(14):1532-3.
22. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *Ontario drug benefit formulary/comparative drug index*. Toronto: The Ministry; 2005. No 39. Available: <<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/formulary/ed39_0_bk.pdf>>.
23. Bardin T. *Joint Bone Spine* 2004;71(6):481-5.
24. Mayer MD, et al. *Am J Ther* 2005;12(1):22-34.
25. Khosravan R, et al. *J Clin Pharmacol* 2006;46(1):88-102.
26. Bomalaski JS, et al. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6(3):240-7.

Citer comme suit: Pohar S, Murphy G. *Le febuxostat dans la prévention de la crise de goutte* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 87]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006.

L'ACMTS apprécie les commentaires de ces examinateurs.

Examineurs : Alice Klinkhoff, MDCM, FRCPC, Université de la Colombie-Britannique, et Joanne Homik, médecin, M.Sc., FRCPC, Université de l'Alberta

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
 ISSN 1486-2972 (imprimée)
 CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386
 RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
 ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
 AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET
 DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
 600-865 AVENUE CARLING
 OTTAWA ON K1S 5S8