



FEM

Ficha de
Evaluación de
Medicamentos

2013; (7)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2013-07>

Febuxostat



NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO

Febuxostat (DCI)

MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Adenuric® (Menarini International Operations Luxembourg)

GRUPO TERAPÉUTICO

M04AA - Preparados que inhiben la producción del ácido úrico

RESUMEN

- Febuxostat es un inhibidor la xantina oxidasa autorizado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica cuando ya se han producido depósitos de urato.
- Su eficacia y seguridad se han evaluado frente a placebo y alopurinol en tres ECA de corta duración y dos ECA de extensión y abiertos. Febuxostat se ha mostrado más eficaz que placebo y alopurinol a dosis fijas (300 mg/día), en la disminución de los niveles de ácido úrico (proporción de pacientes que conseguían niveles de ácido sérico inferior a 6 mg/dl). Sin embargo no se ha demostrado una reducción significativa en las variables destinadas a valorar el beneficio clínico (reducción del área y número de tofos, crisis gotosas).
- La información sobre su seguridad a largo plazo es limitada y en el periodo post-comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y casos de insuficiencia hepática que pueden limitar su uso.
- Su coste es más elevado que las alternativas existentes.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- El alopurinol es el hipouricemiante de elección para el tratamiento de la gota crónica.
- Febuxostat no ha demostrado claros beneficios sobre el alopurinol en la mejora de los resultados clínicos y existen dudas sobre su perfil de seguridad cardiovascular. **No supone un avance terapéutico** y no puede considerarse como fármaco de primera línea para el tratamiento de pacientes con gota e hiperuricemia crónica. Además, existe limitada evidencia que sugiera que pueda ser una opción en pacientes con hipersensibilidad al alopurinol.

Esta ficha revisa la evaluación de febuxostat en hiperuricemia crónica con depósitos de urato. Para más información [ver el informe asociado](#).

¿QUÉ ES FEBUXOSTAT?

Febuxostat es un nuevo 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).

La dosis oral recomendada es de 80 mg una vez al día; pudiendo aumentarse a 120 mg si, tras 2-4 semanas, el ácido úrico en suero es >6 mg/dl. Al iniciar el tratamiento con febuxostat, se recomienda realizar profilaxis de las crisis gotosas (con AINES o colchicina) durante 6 meses como mínimo. En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que la crisis se haya resuelto por completo (1).

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

La hiperuricemia se define como un nivel de urato sérico $\geq 6,8$ mg/dl y no siempre evoluciona a gota. Tras un dilatado primer periodo de hiperuricemia asintomática, en la gota se distinguen dos fases clínicas: la primera caracterizada por ataques agudos intermitentes que se resuelven de forma espontánea (en 7-10 días) y, si la hiperuricemia no se trata adecuadamente suele progresar a la fase tofécea crónica que incluye trastornos poliarticulares y depósitos de cristales (tofos) en tejidos blandos o articulaciones (2). Puede distinguirse entre el tratamiento de la gota aguda (AINES, colchicina, corticoesteroides) y el de la gota crónica (hipouricemiantes) (2,3). Actualmente el hipouricemiante de elección es el alopurinol, otro in-

hibidor la xantina oxidasa que se administra a dosis usuales de 50-300 mg/día (máximo: 900 mg/día). Si se manifiesta toxicidad por alopurinol o está contraindicado, como alternativas se dispone de benzbromarona (de uso restringido por su hepatotoxicidad) o febuxostat (3,4,5).

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

La eficacia de febuxostat se ha evaluado en tres ECA a doble ciego frente a alopurinol y/o placebo (FACT, APEX, CONFIRMS) realizados en más de 4.000 pacientes de 45 a 65 años de edad, con hiperuricemia (>8 mg/dl) y que padecían gota de al menos 10 años de evolución. La duración de los ensayos fue de 6-12 meses y en todos ellos la variable principal fue la proporción de pacientes que conseguían un nivel de ácido úrico <6 mg/dl. El febuxostat se administró en dosis diarias de 80, 120 y 240 mg y en todos los casos se incluyó un periodo de lavado (2-4 semanas) del tratamiento hipouricemiante previo y una profilaxis de la crisis gotosa (con naproxeno o colchicina) durante las primeras 8-9 semanas de tratamiento (6,7,8). También se ha evaluado en dos estudios abiertos de extensión (EXCEL y FOCUS) (9,10).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

En los tres ECA principales, febuxostat (80, 120 y 240 mg) 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 (ver tabla 1) (6,7,8).

TABLA 1.
VARIABLE PRINCIPAL: Porcentaje de pacientes con úrico sérico <6 mg/dl

ECA	FB80	FB120	FB240	AL300	PB	p
FACT (6)	53%	62%	-	21%	-	<0,001
APEX (7)	48%	65%	69%	22% #	0%	<0,001
CONFIRMS (8)	67%	-	-	42% §	-	<0,001

AL: alopurinol; FB: febuxostat; PB: placebo

(#): AL a dosis de 300 mg/día ó 100 mg/día, según grado de insuficiencia renal.

(§): AL a dosis de 300 mg/día ó 200 mg/día, según grado de insuficiencia renal.

En cuanto a las variables secundarias, febuxostat no mostró diferencias significativas ni en el porcentaje de reducción en el área tofosa ni en el número de tofos (6,7). Además, durante la profilaxis, las crisis de gota fueron más frecuentes con febuxostat que con alopurinol. La retirada de profilaxis se acompañó de un aumento de frecuencia de las crisis gotosas, lo que sugiere la conveniencia de extender el periodo de profilaxis más allá de 8 semanas (11). También a partir de la 9ª semana, un mayor porcentaje del grupo de febuxostat precisaron tratamiento para las crisis gotosas en comparación con alopurinol (ver tabla 2) (6,7,8).

TABLA 2.
Porcentajes de incidencia de crisis de gota que precisaron tratamiento.

ECA	FB80		FB120		AL300	
	1-8 ^(a)	9-fin ^(b)	1-8 ^(a)	9-fin ^(b)	1-8 ^(a)	9-fin ^(b)
FACT (6)	22%	64%	36%	70%	21%	64%
APEX (7)	28%	55%	36%	54%	23%	46%
CONFIRMS (8)	20% ^(a)	13% ^(a)	-	-	15%	8%

^(a): profilaxis durante las primeras 8 semanas.

^(b): tratamiento desde la 9ª semana hasta el final del ECA: 52 semanas (FACT) o 28 semanas (APEX).

^(a): incluye tanto la incidencia para FB40 como para FB80. Duración: 6 meses.

En el análisis por subgrupos el porcentaje de pacientes que cumplían con el objetivo principal dependía de la concentración basal de ácido úrico; así, la eficacia era menor en pacientes con ácido úrico mayor a 10 mg/dl (11).

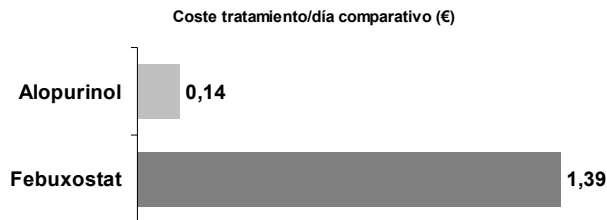
¿Y SU SEGURIDAD?

En los ensayos FACT y APEX no se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia media de efectos adversos (anomalías de la función hepática, diarrea, náuseas, cefalea y exantema) (1), sin embargo en los ECA a largo plazo (EXCEL y FOCUS) la incidencia de efectos adversos fue mayor para febuxostat (a dosis diarias de 80mg y 120 mg) que para alopurinol (11). La incidencia de abandonos totales fue superior con febuxostat (a dosis diarias de 80mg y 120 mg) que con alopurinol, y los abandonos relacionados con los efectos adversos fueron similares en todos los grupos (12).

La seguridad a largo plazo de febuxostat no está bien establecida. En los estudios a corto plazo se observaron un mayor número de eventos cardiovasculares y muertes con febuxostat que con alopurinol a dosis fijas y, aunque las diferencias no fueron significativas, la EMA ha establecido un plan de riesgos para determinar su perfil definitivo de riesgo cardiovascular (11). Además, a lo largo del periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves y reacciones anafilácticas agudas que precisan la interrupción inmediata del tratamiento con febuxostat (1); habiéndose notificado seis casos de insuficiencia hepática que han motivado la modificación de la ficha técnica del producto en algunos países y que pueden obligar a la interrupción del tratamiento si las cifras de ALT (GPT) triplican los límites superiores normales (13).

¿CUÁNTO NOS CUESTA?

El coste de febuxostat es muy superior al de alopurinol, incluso comparado con dosis máximas de alopurinol.



¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

El alopurinol es el hipouricemiante de elección en pacientes con hiperuricemia persistente y gota (3,4,5). En los tres ECA principales, febuxostat ha conseguido una mayor proporción de pacientes con niveles de ácido úrico <6 mg/dl comparado con alopurinol (6,7,8), aunque se desconoce con exactitud si dichas reducciones se asocian a una disminución de los síntomas gotosos (5,14). Además, la utilización de alopurinol a dosis fijas (máximo: 300 mg/día), puede haber sobrestimado la eficacia comparada de febuxostat (14). Sin embargo no ha demostrado con claridad los beneficios frente a alopurinol, en la mejora de los resultados clínicos (control de las crisis de gota, reducción del tamaño y número de tofos, etc.).

Existe incertidumbre sobre su seguridad cardiovascular y se ha constatado un riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves por febuxostat y de insuficiencia hepática en la experiencia post-comercialización (1,13).

Con los datos de eficacia y seguridad actualmente disponibles, consideramos que febuxostat **NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO** y no puede considerarse como fármaco de primera línea para el tratamiento de pacientes con gota e hiperuricemia crónica. Además, la evidencia que lo sitúa como una opción para pacientes que presentan hipersensibilidad a alopurinol también es limitada.

BIBLIOGRAFÍA

- Product Information Adenuric – EMEA/H/C/000777-R/0028. Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
- Neogi T. Clinical practice. Gout. N Engl J Med. 2011;364(5):443-52.
- Harris H. NHS Five Gout Management Guidelines; Oct 2012. NHS. Five Area Drugs and Therapeutics Committee (Five ADTC) [Internet]. Edinburgh: Five ADTC. Disponible en: <http://www.fiveadtc.scot.nhs.uk/formulary/support%20info/10C%20Gout%20Management%20Guidelines.pdf>
- Zhang W et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis. 2006;65(10):1312-24.
- 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. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA164Guidance.pdf>
- Becker MA et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005; 353(23):2450-61.
- Schumacher HR Jr 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(11):1540-8.
- Becker MA 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. doi: 10.1186/ar2978. PubMed PMID: 20370912.
- Becker MA et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol. 2009; 36(6):1273-82.
- Schumacher HR et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology. 2009; 48(2):188-94.
- Doc Ref: EMEA/258531/2008. CHMP Assessment Report for Adenuric. International Nonproprietary Name: febuxostat. Procedure No. EMEA/H/C/777. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
- Tayar JH et al. Febuxostat for treating chronic gout. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD008653. doi: 10.1002/14651858.CD008653.pub2.
- Hill R. Febuxostat and Hepatic failure. WHO Pharm Newslett. 2013;(2): 11-2.
- CEDAC Final Recommendation. Febuxostat (Uloric – Takeda Canada Inc.) Indication: Gout. Common Drug Review; April 2011. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [Internet]. Ottawa (ON): CADTH. Disponible en: <http://www.cadth.ca/>

Este documento puede citarse como:
Febuxostat. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2013 [Consultado fecha]; (7): [2p.] <http://dx.doi.org/10.11119/FEM2013-07> Disponible en: http://www.cadime.es/docs/fnrl/CADIME_FEM_1307_FEBUXOSTAT.pdf