

**AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DU 11 avril 2012** Nouvel examen des spécialités **ADENURIC 80 mg, comprimé pelliculé B/28 : 385 724.4 B/84 : 572 820.3 ADENURIC 120 mg, comprimé pelliculé B/28 : 385 725.0 B/84 : 572 822.6** Laboratoire **MENARINI FRANCE** fébuxostat Code ATC: M04AA03 (inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique) Date de l'AMM : 21 avril 2008 (procédure centralisée) Date du dernier rectificatif d'AMM : 26 mars 2012 (modification du RCP) **Motif de l'examen** : Mise à jour de la place dans la stratégie thérapeutique suite à une modification des données de tolérance (réactions d'hypersensibilité chez les patients ayant un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol ou une insuffisance rénale). **1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT 1.1. Principe actif** fébuxostat **1.2. Originalité** Inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase **1.3. Indication** « Traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse) » **1.4. Posologie** « La dose recommandée d'ADENURIC est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dl (357 µmol/l) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration d'ADENURIC 120 mg une fois par jour peut être envisagée. L'action d'ADENURIC est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après deux semaines de traitement. L'objectif thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 6 mg/dl (357 µmol/l). Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois. » cf.RCP. **2 MEDICAMENTS COMPARABLES 2.1. Classement ATC (2012)** M04AA 03 Muscle et squelette, antigoutteux, Inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, fébuxostat **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique.** Il existe un seul autre inhibiteur de la xanthine oxydase ayant l'AMM en France : l'allopurinol (ZYLORIC et génériques). Pour mémoire, ses indications sont les suivantes : - « traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémie iatrogène), - traitement de la goutte: goutte tophacée, crise de goutte récidivante, arthropathie uratique même lorsqu'elle s'accompagne d'hyperuraturie, de lithiase urique ou d'insuffisance rénale, - traitement des hyperuricuries et hyperuraturies, - traitement et prévention de la lithiase urique, - prévention des récurrences de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques, en complément des précautions diététiques habituelles, portant notamment sur les rations protidique et calcique.» **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique Médicaments ayant une AMM dans l'hyperuricémie chronique/goutte** : -Probénécide (BENEMIDE,uricosurique) indiqué dans la « goutte tophacée ou non, en l'absence d'hyperuraturie, dans l'hyperuricémie symptomatique primitive ou secondaire sans insuffisance rénale ainsi que comme adjuvant de la pénicillinothérapie. » En pratique, ce médicament est le plus souvent réservé aux situations d'intolérance à l'allopurinol, notamment en l'absence d'hyperuraturie, d'antécédents lithiasiques et d'insuffisance rénale, mais son efficacité est limitée. **Médicaments utilisés hors AMM dans l'hyperuricémie et la goutte** : -Un autre uricosurique, la benzbromarone (DESURIC) a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation en 2003 en raison d'effets indésirables hépatiques mais est disponible sous forme d'ATU nominative. Ce produit est réservé à certaines situations particulières en raison de sa mauvaise tolérance hépatique. **3 CONTEXTE ET ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES Rappel de l'évaluation précédente** : La Commission de la transparence a évalué ADENURIC (fébuxostat) dans le cadre de son inscription sur la liste des spécialités remboursables en ville et à l'hôpital le 24 juin 2009 dans l'indication « Traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse) ». Le SMR a été jugé important et une ASMR mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique reposant sur l'allopurinol avait été reconnue à ADENURIC compte tenu de la démonstration de sa supériorité par rapport à l'allopurinol en termes de normalisation de l'uricémie en dessous du seuil de 60 mg/l. Cette efficacité avait aussi été démontrée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/min) à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min). Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, l'avis indiquait qu'ADENURIC « peut constituer une alternative intéressante à l'allopurinol notamment : -chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/min) à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min). En effet, contrairement à l'allopurinol, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez ces patients. Dans l'étude CONFIRMS réalisée chez plus de 1 000 patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, la supériorité du fébuxostat 80 mg par rapport à l'allopurinol 300/200 mg/j a été démontrée. Des résultats similaires ont été observés dans un sous-groupe de l'étude APEX. Cependant, l'efficacité et la tolérance du fébuxostat n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale sévère. -chez les patients intolérants à l'allopurinol. Mais son efficacité n'a pas été évaluée dans cette population. Par ailleurs, bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, un nombre plus important de décès d'origine cardiovasculaire et d'effets indésirables cardio-vasculaires (infarctus non fatal et AVC non fatal) avait été observé chez les patients traités par fébuxostat comparativement à ceux traités par allopurinol dans certaines études. D'où une mise en garde spéciale dans le RCP en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive et une demande émanant de l'EMA de réalisation d'une étude visant à étudier le risque cardiovasculaire du fébuxostat versus l'allopurinol en situation de pratique courante (PROBE). La Commission de la transparence avait indiqué dans son avis de 2009, qu'elle réévaluerait ADENURIC dès que les résultats de cette étude seraient disponibles. » **Contexte de la présente évaluation** : Le Département de Pharmacovigilance de l'Afssaps a informé la Haute Autorité de Santé de la mise en évidence de réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités par fébuxostat, qui pour certaines sont survenues chez des patients ayant soit des antécédents d'hypersensibilité à l'allopurinol, soit une insuffisance rénale. Ces données issues de la notification spontanée ont donné lieu à plusieurs modifications du RCP. **Le 28 mars 2011**, la rubrique effets indésirables a été modifiée pour rajouter les réactions d'hypersensibilité graves et les éruptions cutanées issues de l'expérience post-commercialisation : « Effets indésirables recueillis en notification spontanée : **De rares cas d'éruptions cutanées graves, d'éruptions cutanées généralisées et de réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportés après la commercialisation. Dans la plupart des cas, ces réactions sont survenues durant le premier mois de traitement par fébuxostat. Certains de ces patients, mais pas tous, ont rapporté un antécédent de réaction d'hypersensibilité à l'allopurinol.** » Ces modifications ont fait suite à l'évaluation des données de pharmacovigilance disponibles (PSUR 3 et 4). En effet, au cours de la période d'avril 2009 à avril 2010, 165 cas de réactions d'hypersensibilité ont été notifiés dont 14 cas étaient graves. Un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol a été retrouvé dans 41% des cas et une insuffisance rénale dans 24% des cas. **Le 24 janvier 2012**, le RCP a de nouveau été modifié pour ajouter le risque de réactions d'hypersensibilité dans la rubrique mise en garde : « **Allergie au médicament/hypersensibilité : De rares cas de graves réactions allergiques/d'hypersensibilité, incluant un syndrome de Stevens-Johnson pouvant être fatal, et de réaction/choc anaphylactique aigu, ont été rapportés après commercialisation. Dans la plupart des cas, ces réactions sont survenues durant le premier mois de traitement par fébuxostat. Pour certains de ces patients, il a été rapporté une insuffisance rénale et/ou un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol. Dans certains cas, les réactions graves d'hypersensibilité étaient associées à une atteinte rénale ou hépatique. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions allergiques/d'hypersensibilité et doivent être étroitement surveillés au regard de ces symptômes (voir rubrique 4.8). Le traitement par fébuxostat doit être immédiatement arrêté en cas de survenue de réactions graves allergiques/d'hypersensibilité, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, étant donné que l'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé une réaction allergique/d'hypersensibilité incluant le syndrome de Stevens-Johnson ou une réaction/choc anaphylactique aigu, le**

**traitement par fébuxostat ne doit jamais être réinstauré.** » La rubrique effets indésirables a également été complétée : « **Description des évènements indésirables spécifiques : De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et de réaction/choc anaphylactique ont été observés après commercialisation. Le syndrome de Stevens-Johnson est caractérisé par une éruption cutanée progressive, accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses et une irritation oculaire. Les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat peuvent être associées aux symptômes suivants : réactions cutanées caractérisées par une éruption maculo-papuleuse infiltrée, une éruption généralisée ou exfoliative, mais aussi des lésions cutanées, un œdème de la face, de la fièvre, des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopenie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle). Les crises de goutte ont fréquemment été observées peu après le début du traitement et au cours des premiers mois. Par la suite, la fréquence des crises de goutte diminue dans le temps. Comme pour les autres hypouricémiants, une prophylaxie des crises de goutte est recommandée.** » Ces modifications faisaient suite à l'évaluation du PSUR 5 couvrant la période du 21 octobre 2009 au 20 avril 2010 (48 551 patients-année), qui avait fait apparaître 86 nouveaux cas d'hypersensibilité avec une insuffisance rénale dans 14% des cas et un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol dans 20 % des cas. Les données issues du dernier PSUR disponible (PSUR 6 couvrant la période d'octobre 2010 à avril 2011, soit 79 882 patients-année) ont confirmé les données précédentes avec 116 nouveaux cas de réactions d'hypersensibilité dont 33% avaient un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et 18% avec insuffisance rénale. Au total, sur la base des notifications spontanées de réactions d'hypersensibilité avec le fébuxostat sur une période de 2 ans de commercialisation (données groupées avril 2009 à avril 2011), 367 cas de réactions d'hypersensibilité associées au fébuxostat ont été rapportés, dans 34% des cas un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol et dans 20% des cas une insuffisance rénale ont été retrouvés. **Table 1. Reports of Potential Hypersensitivity Reactions and Hypersensitivity-related Events (HR) to febusostat and History of Previous Hypersensitivity to Allopurinol and Renal Impairment**

	PSUR#3	PSUR#4	PSUR#5	PSUR#6	Total
<b>Total Case Reports of HRs</b>	77	88	86	116	367
Allopurinol Hypersensitivity	40 (52%)	28 (32%)	17 (20%)	38 (33%)	123 (34%)
Renal Impairment	21 (27%)	19 (22%)	12 (14%)	21 (18%)	73 (20%)
<b>Case Reports of Non-serious HRs</b>	72	79	77	101	329
Allopurinol Hypersensitivity	38 (53%)	26 (33%)	15 (19%)	32 (32%)	111 (34%)
Renal Impairment	19 (26%)	15 (19%)	10 (13%)	14 (14%)	58 (18%)
<b>Case Reports of Serious HRs</b>	5	9	9	15	38
Allopurinol Hypersensitivity	2 (40%)	2 (22%)	2 (22%)	6 (40%)	12(32%)
Renal Impairment	2 (40%)	4 (44%)	2 (22%)	7 (47%)	15 (39%)
Allopurinol Hypersensitivity & Renal Impairment	0	2 (22%)	0	4 (27%)	6(16%)

C'est dans ce contexte que la Commission a souhaité revoir la place d'ADENURIC dans la stratégie thérapeutique. **4**

#### **CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE 4.1. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>1,2</sup>**

L'hyperuricémie est définie par une uricémie > 420 µmol/l ou 70 mg/l, elle est symptomatique lorsqu'elle entraîne une goutte, une lithiase urique, ou une néphropathie. Un traitement hypo-uricémiant est indiqué chez les patients ayant des accès goutteux répétés, une arthropathie, des tophus, des lésions radiographiques, une lithiase urique, ou une néphropathie. En premier lieu des mesures hygiéno-diététiques doivent être proposées : réduction des boissons alcoolisées, de l'apport calorique et de l'apport en purines (charcuterie, abats...). Si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes pour ramener l'uricémie en deçà du seuil de saturation pour l'urate de sodium, c'est-à-dire inférieur ou égal à 360 µmol/l ou à 60 mg/l, un traitement hypouricémiant peut être prescrit. La correction des comorbidités associées et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hyperlipidémie, l'hypertension, l'hyperglycémie, l'obésité et le tabagisme représentent une part importante de la prise en charge. Des crises peuvent survenir pendant les premiers mois suivant la mise en œuvre d'un traitement hypouricémiant. Leur prévention repose sur une prophylaxie associée (3 à 6 mois, voire plus longtemps en cas de tophus) par AINS ou colchicine. L'allopurinol est le traitement de référence de l'hyperuricémie chronique. Sa posologie doit être ajustée à l'uricémie cible (< 360 µmol/l ou 60 mg/l) selon l'âge, l'état rénal et la tolérance. La posologie doit particulièrement être adaptée à la clairance de la créatinine afin de limiter son accumulation et celle de son métabolite, l'oxypurinol, et ainsi prévenir la survenue d'un effet indésirable rare mais très grave, le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol. Les agents uricosuriques (probenécide, benzbromarone), sont des alternatives en cas d'échec ou d'intolérance à l'allopurinol, après vérification d'une uricosurie normale et de l'absence d'antécédent de lithiase urinaire. La posologie maximale du probénécide est limitée en raison d'un risque de convulsions au-delà de 2 g/j. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale. La benzbromarone est disponible uniquement sous ATU nominative en raison de sa mauvaise tolérance hépatique. Fébuxostat est un inhibiteur de la xanthine oxydase dont l'efficacité est supérieure à celle de l'allopurinol pour la réduction de l'uricémie. Dans les études cliniques, fébuxostat a démontré une efficacité supérieure à une dose fixe d'allopurinol 300 mg/j pour faire baisser l'uricémie en deçà du seuil de 60 mg/l, correspondant à l'objectif thérapeutique. Lors de l'instauration du traitement par ADENURIC, le RCP recommande un traitement préventif des crises de goutte par AINS ou colchicine pendant au moins 6 mois. ADENURIC n'est pas recommandé en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

On ne dispose pas de données chez les patients ayant reçu une greffe d'organe, ni chez ceux ayant une lithiase urique. **Les données issues de l'expérience post-commercialisation de 2 ans d'ADENURIC ont mis en lumière des réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités, qui pour 34% sont survenues chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'allopurinol et pour 20% une insuffisance rénale. ADENURIC n'est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique que dans le cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit.** **4.2 Recommandations de la commission de la transparence** Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM. **La Commission de la transparence rappelle qu'elle réévaluera ADENURIC dès que les résultats de l'étude visant à évaluer sa tolérance cardio-vasculaire en pratique courante, demandée par l'EMA seront disponibles.**

<sup>1</sup> Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et coll. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65:1312-24.

<sup>2</sup> Lioté F, Bardin T. Traitement de la goutte. Rev Rhum 2007 ;74 :160-167.