



# Febuxostat

**Febuxostat**



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# **Febuxostat**

INFORME (7)

**2013**



# FEBUXOSTAT

## Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, editados por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

*Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.*

[www.cadime.es](http://www.cadime.es)

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

### **CADIME:**

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M<sup>a</sup> del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME.* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M<sup>a</sup> Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

### **Revisores externos:**

Miguel Ballesta García. *Médico de Familia del Distrito AP Bahía de Cádiz La Janda.*  
Petra Plaza Riu. *Farmacéutica del Distrito AP de Córdoba.*

**Fecha de finalización del informe:** julio de 2013

**ISSN:** 2255-4491

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-07>

**Este documento puede citarse como:** Febuxostat. Inf Eval Medicam. [Internet] 2013 [consultado: (\*)]; (7): [35 p.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-07> . Disponible en: <http://www.cadime.es/es/informe.cfm?iid=69>

(\*): fecha de consulta del informe

---

## Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

---

**Índice**

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>12</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>17</b>
<b>ANÁLISIS COMPARATIVO .....</b>	<b>18</b>
<b>LUGAR EN TERAPÉUTICA .....</b>	<b>20</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>30</b>

---

## Listado de abreviaturas

AL: alopurinol.

ECA: ensayo clínico aleatorio.

*EMA: European Medicines Agency.*

*EPAR: European Public Assessment Report.*

FB: febuxostat.

PB: placebo.



## Resumen

El febuxostat es un nuevo agente hipouricemiante, inhibidor de la xantina oxidasa, autorizado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica con depósitos de urato.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de febuxostat en tres ensayos clínicos aleatorios en fase III (FACT, APEX, CONFIRMS) frente a placebo y/o alopurinol en pacientes con hiperuricemia ( $\geq 8$  mg/dl) y gota, y en dos estudios largo plazo (EXCEL, FOCUS). La variable principal fue la proporción de pacientes que conseguían un nivel de ácido úrico inferior a 6 mg/dl. En los tres ensayos principales (FACT, APEX, CONFIRMS) febuxostat (a dosis de 80, 120 ó 240 mg/día) mostró ser significativamente más eficaz que alopurinol (300 mg/día); así, con dosis de 80 mg/día, la proporción de pacientes que alcanzaron niveles de uratos  $< 6$  mg/dl fue de: 53%, 48% y 67% frente a un 21%, 22% y 42% de los pacientes tratados con alopurinol ( $p < 0,001$ ), en los ensayos FACT, APEX y CONFIRMS, respectivamente.

La utilización de alopurinol a dosis fijas de 300 mg/día, sin que se realice titulación de la dosis, puede haber sobrestimado la eficacia comparada de febuxostat. Es posible que la reducción de ácido úrico plasmático se asocie con una reducción de los síntomas de la gota, pero la naturaleza y fuerza de esta asociación no se conoce con claridad. No ha demostrado ser más eficaz que alopurinol en la reducción de los ataques de gota.

Febuxostat presenta un perfil de seguridad similar a alopurinol a corto plazo y los datos a largo plazo, en particular de eventos cardiacos, hepáticos, hematológicos y tiroideos, son limitados. En la experiencia post-comercialización con febuxostat se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal y reacciones anafilácticas agudas/shock. Recientemente se han notificado casos de insuficiencia hepática que pueden inducir la interrupción del tratamiento con febuxostat.

El coste del tratamiento con febuxostat es mucho más elevado que el del alopurinol.

Con los datos de eficacia y seguridad actualmente disponibles, se concluye que febuxostat NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO ya que no puede considerarse como fármaco de primera línea para el tratamiento de pacientes con gota e hiperuricemia crónica, ya que no se han demostrado con claridad los beneficios de febuxostat frente a alopurinol, a dosis fijas, en la mejora de los resultados clínicos tales como control de las crisis de gota, reducción del tamaño y número de tofos, y evitar el daño orgánico y articular como resultado de la deposición de uratos a largo plazo. Por otro lado, hay limitada evidencia que sugiera que pueda ser una opción para pacientes que presentan hipersensibilidad a alopurinol y existe incertidumbre sobre su seguridad cardiovascular.

## Summary

Febuxostat is a novel urate lowering agent, a selective inhibitor of xanthine oxidase, licensed for the treatment of hyperuricemia with urate deposits.

The efficacy and safety of febuxostat has been evaluated in three phase III clinical trials (FACT, APEX, CONFIRMS) against placebo and/or allopurinol in patients with hyperuricemia ( $\geq 8$  mg/dL) and gout, and in two long-term studies (EXCEL, FOCUS). The effectiveness primary endpoint was the percentage of patients whose serum uric acid level lowers to less than 6 mg/dL. In the three main trials (FACT, APEX, CONFIRMS) febuxostat (at a daily dose of 80 mg, 120 mg or 240 mg) was significantly more effective than allopurinol (daily dose of 300 mg); thus, the primary end point was reached in 53%, 48% and 67% of patients receiving 80 mg of febuxostat, in front of 21%, 22% and 42% of patients treated with allopurinol ( $P < 0.001$ ), in the studies FACT, APEX y CONFIRMS trials, respectively.

The fixed doses of allopurinol used in the studies (no dosage adjustments or doses greater than 300 mg per day were allowed) may have made febuxostat appear more effective than it really is, compared with allopurinol. It is possible that the reduction in plasma uric acid is associated with a reduction of gout symptoms, but the nature and strength of this association is not clearly known. Febuxostat has not proven to be more effective than allopurinol in reducing attacks of gout.

Febuxostat presents a similar safety profile to allopurinol short term, but the data long term, particularly of cardiac events, hepatic, hematological and thyroid, are limited. In the post-marketing experience with febuxostat have been notified some cases of a serious hypersensitivity reactions including Stevens-Johnson syndrome, potentially fatal and acute anaphylactic / shock reactions. Recently have been reported some cases of liver failure which can induce discontinuation of febuxostat.

The cost of treatment with febuxostat is much higher than that of allopurinol.

With the efficacy and safety data currently available, it may be concluded that febuxostat means NO THERAPEUTIC INNOVATION thus can not be considered as first-line drug for the treatment of patients with chronic gout and chronic hyperuricemia because they have not clearly demonstrated the benefits of febuxostat versus allopurinol (fixed dose) to improve clinical outcomes such as control gout attacks, reducing tophi in size and number, and preventing organ and joint damage as a result of long term deposition of urate. Furthermore, there is limited evidence suggesting febuxostat as an option for patients with hypersensitivity to allopurinol and there is uncertainty about their cardiovascular safety.

## Introducción

### Calificación \*



**No supone avance terapéutico**

### Descripción del medicamento

**Nombre genérico:** FEBUXOSTAT (DCI)

**Tipo de Novedad:** Nuevo principio activo

**Grupo terapéutico. Denominación:** Preparados que inhiben la producción del ácido úrico.

**Código ATC:** M04AA

**Nombre comercial:** Adenuric®

**Laboratorio:** Menarini Internacional Operations Luxembourg S.A.

**Vía de administración:** oral

**Fecha autorización EMA:** 21/04/2008

**Fecha de autorización en España y procedimiento de registro:** 16/03/2010  
Procedimiento centralizado.






**Condiciones de dispensación:** Receta médica y visado de inspección.

**Fecha de comercialización:** abril 2011

### **Presentaciones y precios:**

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP
Comprimidos recubiertos (80 mg)	28 comprimidos/envase	40,26€
Comprimidos recubiertos (120 mg)	28 comprimidos/envase	40,26€

\*

	<b>No valorable. Información insuficiente:</b> La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.
	<b>No supone avance terapéutico:</b> La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.
	<b>Aporta en situaciones concretas:</b> La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.
	<b>Modesta mejora terapéutica:</b> La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.
	<b>Importante mejora terapéutica:</b> La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

## **Características del medicamento**

### ***Indicaciones clínicas aprobadas***

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) (1).

### ***Posología, forma de administración***

La dosis oral recomendada de febuxostat es de 80 mg una vez al día, con independencia de las comidas. Si el ácido úrico en suero es >6 mg/dl (357 µmol/l) después de 2-4 semanas, puede considerarse la administración de febuxostat 120 mg una vez al día.

Al iniciar el tratamiento con febuxostat, se recomienda la profilaxis de las crisis gotosas con un AINE o colchicina durante 6 meses como mínimo. En caso de crisis aguda de gota, el tratamiento con febuxostat no debe iniciarse hasta que dicha crisis se haya resuelto por completo. Si se produce una crisis gotosa durante el tratamiento con febuxostat, éste no debe interrumpirse. La crisis se tratará al mismo tiempo, del modo más adecuado para el paciente (1,2).

### ***Condiciones especiales de uso***

Entre las advertencias y precauciones de febuxostat se cita que (1):

- No se recomienda el tratamiento con febuxostat en pacientes con **enfermedad cardíaca isquémica** o **insuficiencia cardíaca congestiva**.
- Se recomienda hacer pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y repetirlas periódicamente según criterio clínico. En pacientes con **insuficiencia hepática** leve o moderada la dosis recomendada de febuxostat es de 80mg. No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Se debe utilizar con precaución en pacientes con **alteración de la función tiroidea**; en la extensión a largo plazo de los estudios abiertos se han observado valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH>5,5 µIU/ml) en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con febuxostat (5,5%).
- No requiere ajuste de dosis en pacientes con **insuficiencia renal** leve o moderada. No se han evaluado completamente su eficacia y seguridad en casos de insuficiencia renal grave.
- No es necesario ajustar la dosis en **ancianos**.
- No hay experiencia del uso de febuxostat en **Pediatría**.
- No se dispone de datos clínicos sobre el uso de febuxostat en el **embarazo** y la **lactancia**.
- En pacientes en los que la **producción de urato está muy incrementada** (tumor maligno y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría aumentar lo suficiente para que se produjesen depósitos en vías urinarias. No se recomienda el febuxostat en estas poblaciones debido a la falta de experiencia.

- Los comprimidos contienen **lactosa**. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa.
- Se han notificado casos de somnolencia, mareos, parestesia y visión borrosa con el uso de febuxostat, que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

***Mecanismo de acción***

El febuxostat disminuye la concentración de ácido úrico en suero mediante la inhibición selectiva de la xantina oxidasa. A concentraciones terapéuticas, el febuxostat no inhibe otras enzimas que intervienen en el metabolismo de la purina o la pirimidina (1).

***Farmacocinética***

Febuxostat se absorbe rápidamente (tmax de 1,0-1,5 h). El porcentaje de absorción de febuxostat es al menos del 84%. La unión de febuxostat con proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99,2% (principalmente con albúmina). Se metaboliza ampliamente por conjugación mediante el sistema enzimático uridina difosfato glucuroniltransferasa y por oxidación por la vía del citocromo P450. Se han identificado 4 metabolitos hidroxilo con actividad farmacológica. Se elimina por las rutas hepática y renal y se excreta en heces (45%) y orina (49%) (1).

## Hiperuricemia

La hiperuricemia se define como un nivel de urato sérico  $\geq 6,8$  mg/dl, que es el límite de la solubilidad de urato en condiciones fisiológicas de temperatura y pH. Comúnmente está causada por la superproducción de urato, pero también puede deberse a una excreción renal insuficiente, y no siempre evoluciona a gota, estimándose que sólo un 22% de personas con niveles de urato superior a 9,0 mg/dl desarrollarán gota durante un periodo de 5 años. La gota tiene un dilatado primer período de hiperuricemia asintomática seguido de dos fases clínicas, la primera caracterizada por ataques agudos intermitentes que se resuelven de forma espontánea (en un período de 7-10 días) con periodos asintomáticos entre un ataque y el siguiente. La hiperuricemia inadecuadamente tratada suele progresar a la segunda fase (gota tofácea crónica) que usualmente incluye trastornos poliarticulares, periodos sintomáticos intercríticos (entre los ataques), y depósito de cristales (tofo) en tejidos blandos o articulaciones (3).

Según la EULAR (*European League Against Rheumatism*) la gota afecta hasta el 1-2% de los adultos siendo la artritis inflamatoria más común en hombres. La prevalencia aumenta con la edad (hasta 7% en hombres mayores de 65 años y un 3% en mujeres mayores de 85 años) (4).

### **Tratamiento**

Dentro del tratamiento, pueden distinguirse dos escenarios: el tratamiento de la gota aguda y el de gota crónica. La **gota aguda** se trata con analgésicos no esteroideos (AINE) junto a un inhibidor de la bomba de protones, colchicina  $\pm$  analgésicos como segunda alternativa, y corticoesteroides en última instancia. Los AINE y la colchicina no previenen el desarrollo de erosiones óseas silentes y los depósitos tofáceos. Se utilizan para prevenir episodios recurrentes de artritis gotosa y durante la iniciación del tratamiento hipouricemiante, para reducir el riesgo de crisis gotosa al disminuir los niveles de uratos, debido a la rápida movilización de los depósitos de uratos (3,5,6).

El tratamiento de la **gota crónica** está destinado a pacientes con hiperuricemia persistente y gota en los que se instaura tratamiento hipouricemiante, ya que la disminución de los niveles plasmáticos de ácido úrico ( $< 6$  mg/dl) puede prevenir la formación de cristales o bien disolver los existentes y reducir el tamaño de los tofos. Algunos pacientes lo consiguen con modificaciones del estilo de vida, pero la mayoría requieren un tratamiento a largo plazo con medicación hipouricemiante (3,4,5,7). Pueden distinguirse tres tipos de hipouricemiantes: uricosúricos, que actúan aumentando la excreción de úrico (benzbromarona, sulfinpirazona); uricoestáticos o inhibidores de la xantina oxidasa, que disminuyen la síntesis de uratos (alopurinol); y, urolíticos o derivados de la urato oxidasa que transforman el ácido úrico en alantoína soluble (pegloticasa) (2,3,6).

El inicio del tratamiento con un hipouricemiante debe retrasarse hasta 1-2 semanas después de que se hayan resuelto los síntomas inflamatorios. El objetivo del empleo de un hipouricemiante es conseguir niveles de ácido úrico  $< 0,3$  mmol/L. Actualmente el alopurinol constituye el tratamiento hipouricemiante de elección comenzando a dosis de 50-300 mg/día, que puede aumentarse a intervalos mensuales de 100 mg hasta un máximo de 900 mg/día (repartidas en dos tomas). Si se manifiesta toxicidad por alopurinol o si está contraindicado, las alternativas incluyen sulfinpirazona (no disponible en España), benzbromarona (de uso muy restringido por su hepatotoxicidad) o febuxostat (5,8,9,10).

## Objetivos

### **Objetivos principales**

- Evaluar la eficacia y seguridad del febuxostat frente a alopurinol, en el tratamiento de hiperuricemia crónica con depósito de urato.

### **Objetivos secundarios**

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de febuxostat en la terapéutica de hiperuricemia crónica con depósito de urato, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (11).

- Identificar qué lugar ocupa el febuxostat en la terapia de hiperuricemia crónica con depósito de urato.

## Metodología

La evaluación se realiza de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática sobre en las bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane e IDIS, a partir de la estrategia de búsqueda sobre la utilización del medicamento en la indicación autorizada definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

En la selección de la bibliografía se priorizan los ensayos clínicos aleatorios (ECA) realizados con el medicamento frente al comparador de referencia en la indicación autorizada, que constituyen la fuente principal de los datos de eficacia y seguridad comparativa. También se incluyen otros estudios (ensayos clínicos no aleatorios, comparaciones indirectas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales, informe de evaluación de la EMA, evaluaciones o revisiones, etc.) que pueden resultar de interés especial para evaluar la seguridad del medicamento y para considerar los aspectos metodológicos de los ECA seleccionado. Se consideran de forma prioritaria aquellos estudios que se encuentran disponibles a texto completo.

La selección de la bibliografía incluye la evaluación de la calidad de los estudios. La validez interna de los ensayos clínicos seleccionados se establece aplicando la escala de Jadad. Para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza un cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del Scottish Intercollegiate Network (SIGN).

La aportación terapéutica se basa en los criterios de: eficacia, seguridad, pauta y coste, los cuales se combinan de acuerdo con un algoritmo, que permite asignar la calificación final al nuevo medicamento (11).



## Resultados

### **Evidencia disponible** (Anexo C)

Se han identificado 3 ECA en fase III, que evalúan la eficacia y seguridad de febuxostat en pacientes con hiperuricemia ( $\geq 8$  mg/dl) y gota: FACT (12), APEX (13) y CONFIRMS (14).

Se han identificado otros dos ensayos abiertos a más largo plazo: EXCEL, de 31-40 meses de duración (15) y FOCUS de 5 años, extensión de un ensayo en fase II (16), cuyos resultados sólo se comentan a efectos de seguridad.

El EPAR de la EMA considera los ensayos FACT y APEX ensayos pivotaes y EXCEL y FOCUS estudios de apoyo a largo plazo, realizando un extenso análisis (2).

También se dispone de una revisión sistemática Cochrane que evalúa los ensayos anteriores, tanto los ECA como los estudios abiertos (17).

### ***Descripción de los estudios***

- Ensayo FACT (12). Es un ECA multicéntrico a doble ciego, en grupos paralelos controlado frente a alopurinol que incluyó a 760 pacientes con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de febuxostat (a dosis de 80 mg/día y 120 mg/día) frente a alopurinol 300 mg/día, durante 52 semanas.

- Ensayo APEX (13). ECA multicéntrico a doble ciego, en grupos paralelos en el que participaron 1.072 pacientes distribuidos en cinco grupos de tratamiento que comparaba la eficacia y seguridad de febuxostat a dosis de: 80 mg/día, 120 mg/día y 240mg/día frente a placebo y alopurinol (300 mg/día ó 100 mg/día dependiendo de la función renal), durante 28 semanas.

- Ensayo CONFIRMS (14). Es un ECA multicéntrico a doble ciego, en grupos paralelos controlado frente a alopurinol en el que participaron 2.268 pacientes distribuidos en tres grupos de tratamiento: febuxostat 40 mg/día y febuxostat 80 mg/día frente a alopurinol 300 mg/día (o 200 mg/día en caso de insuficiencia renal leve-moderada), durante 6 meses, para evaluar eficacia y seguridad. Incluía pacientes que habían completado previamente alguno de los dos ensayos abiertos (EXCEL, FOCUS).

Los pacientes incluidos en los citados ensayos eran hombres de edades comprendidas entre los 45 y 65 años que padecían gota durante al menos 10 años. Ninguno de los tres ensayos incluyó pacientes con insuficiencia renal grave y en el estudio FACT se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal.

Los tres ECA incluyeron un periodo de lavado de tratamiento hipouricemiante previo (2 semanas para FACT y APEX y 4 semanas en CONFIRMS) y una profilaxis de la crisis gotosa con naproxeno (250 mg dos veces al día) o colchicina (0,6 mg al día) durante las primeras ocho o nueve semanas de tratamiento.

La variable principal en cada ensayo fue la proporción de pacientes que conseguían un nivel de ácido úrico  $< 6$  mg/dl, expresado como media de las tres últimas determinaciones mensuales (FACT y APEX), o al final de las visitas (CONFIRMS). En

cuanto a las variables secundarias se incluyeron, el porcentaje de reducción de concentraciones plasmáticas de urato en cada visita respecto a los datos iniciales, variables clínicas (porcentaje de reducción del área tofosa y proporción de pacientes que requirieron tratamiento para las crisis agudas de gota) (12,13,14).

### **Calidad de los estudios**

Los ECA FACT (12) y CONFIRMS (14) alcanzan una puntuación=4 en la escala Jadad para la evaluación de la validez interna, ya que no se considera apropiado el proceso de cegamiento. El ensayo APEX obtuvo 3 puntos, ya que además del cegamiento tampoco se consideró apropiada la distribución aleatoria de pacientes (13).

En líneas generales, no se considera que se haya empleado adecuadamente el comparador, ya que no se realiza titulación de alopurinol (se administran dosis fijas en todos los ECA) lo que puede sobre sobrestimar el efecto del febuxostat. Además, la variable principal (disminución de ácido úrico plasmático) es subrogada, y tendrían que haberse evaluado variables clínicas en cuanto a la reducción de los síntomas de la gota (18).

### **Eficacia (Anexo C)**

En los tres ensayos febuxostat 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: (12,13,14) (tabla 1).

**Tabla 1. Proporción de pacientes que obtuvieron niveles séricos <6 mg/dl**

Ensayo	Porcentaje de eficacia						Comentarios
	FB40	FB80	FB120	FB240	AL	PB	
FACT (12)	-----	53%	62%	-----	21% (*)	-----	Las diferencias de FB80 y FB120 fueron significativas frente a AL300 (p<0,001)
APEX (13)	-----	48%	65%	69%	22% (#)	0%	Las diferencias de FB80, FB120 y FB240 fueron significativas frente a AL300/100 y PB (p<0,001)
CONFIRMS (14)	45%	67%	-----	-----	42% (§)	-----	La disminución de úrico inducida por FB40 fue no inferior frente a AL300/200, pero la diferencia de respuesta entre los dos grupos no fue significativa. La respuesta obtenida por FB80 fue significativamente más elevada que FB40 y que AL300/200 (p<0,001)

AL: alopurinol; FB: febuxostat  
 (\*): AL a dosis de 300 mg/día.  
 (#): 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.

También se alcanzaron mejores resultados con febuxostat en las variables secundarias, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ni en el porcentaje de reducción en el área tofosa, ni en la reducción del número de tofos, ni en las crisis gotosas, en los estudios FACT y APEX (12,13) (tabla 2). En el estudio CONFIRMS un mayor porcentaje de pacientes tratados con febuxostat precisaron tratamiento para las crisis gotosas en comparación con alopurinol, tanto durante las

primeras 8 semanas (20,1% vs 15,2%, respectivamente) como desde la 9ª semana hasta el final del estudio (12,8% vs 8,4%, respectivamente) (14,18).

Durante la profilaxis, las crisis de gota fueron más frecuentes con febuxostat (diferencias significativas con la dosis de febuxostat de 120 mg en estudio FACT incluso frente a la de 80 mg) que con alopurinol. La retirada de profilaxis se acompañó de un aumento de frecuencia de las crisis gotosas (mayor aumento en el grupo de febuxostat 120 mg), lo que sugiere que sería conveniente aumentar el periodo de profilaxis más allá de las 8 semanas. Adicionalmente, en el análisis por subgrupos se observó que 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 (2).

**Tabla 2. Porcentajes de incidencia de crisis de gota que precisaron tratamiento.**

Ensayo	FB80		FB120		FB240		AL		PB	
	1-8 <sup>(ω)</sup>	9-fin <sup>(φ)</sup>	1-8 <sup>(ω)</sup>	9-fin <sup>(φ)</sup>	1-8 <sup>(ω)</sup>	9-fin <sup>(φ)</sup>	1-8 <sup>(ω)</sup>	9-fin <sup>(φ)</sup>	1-8 <sup>(ω)</sup>	9-fin <sup>(φ)</sup>
FACT (12)	22%	64%	36%	70%	-----	-----	21%	64%	-----	-----
APEX (13)	28%	55%	36%	54%	46%	57%	23%	46%	20%	52%
CONFIRMS (14)	20% <sup>(λ)</sup>	13% <sup>(λ)</sup>	-----	-----	-----	-----	15%	8%	-----	-----

<sup>(ω)</sup> : profilaxis durante las primeras 8 semanas.  
<sup>(φ)</sup> : tratamiento para crisis de gota desde la 9ª semana hasta el final del ECA que fue de 52 semanas (FACT) o 28 semanas (APEX).  
<sup>(λ)</sup> : incluye tanto la incidencia para FB40 como para FB80. El estudio CONFIRMS tuvo una duración de 6 meses.

## **Seguridad (Anexo C; Anexo D)**

### **Reacciones adversas**

En los ensayos pivotaes (FACT y APEX) la incidencia media de efectos adversos relacionados con la medicación fue del: 23%, 21% y 19% en los grupos de febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg y alopurinol sin diferencias significativas, respectivamente (2). Los efectos adversos más frecuentes fueron: anomalías en la función hepática (5,0%), diarrea (2,7%), náuseas (1,3%), cefalea (1,2%) y exantema (1,2%) (1).

En los ensayos a más largo plazo (EXCEL y FOCUS) la incidencia de los efectos adversos fue superior para febuxostat 80 mg y febuxostat 120 mg (14,7% y 12,6%, respectivamente) que para alopurinol (8,4%); siendo los más frecuentes: alteraciones de la función hepática y aumentos de ALT, AST y GGT, hiperlipidemia, aumentos de creatinina y urea sanguíneas, nefrolitiasis y artritis (2).

La incidencia de abandonos totales fue superior con febuxostat 80 mg y febuxostat 120 mg comparado con alopurinol: RR: 1,5 (IC 95: 1,2-1,8) y RR: 2,6 (IC 95: 2,0-3,3) respectivamente. Los abandonos relacionados con efectos adversos fueron similares en todos los grupos (17).

La incidencia de **efectos adversos cardiovasculares** (descritos como combinación de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal y parada cardíaca no mortal) en los ensayos pivotaes, fue del 0,8% (febuxostat 80 mg), 1% (febuxostat 120 mg) y 0,2% (alopurinol a corto plazo). En los ensayos abiertos de larga duración, la incidencia de efectos adversos cardiovasculares fue del 2,2% (febuxostat 80 mg), 1,7% (febuxostat 120 mg) y 0,56%

(alopurinol). Los factores de riesgo identificados en los pacientes fueron antecedentes de enfermedad aterosclerótica y/o infarto de miocardio, o de insuficiencia cardiaca congestiva (2).

En el estudio CONFIRMS, uno de cuyos objetivos fue obtener más información prospectiva sobre la seguridad de febuxostat, principalmente sobre la seguridad cardiovascular, al menos un 5% de los pacientes sufrió un efecto adverso cardiovascular en los tres grupos de tratamiento: 5% (febuxostat 40 mg), 5% (febuxostat 80 mg) y 6% (alopurinol). Un total de 6 pacientes sufrió algún efecto adverso cardiovascular grave (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no mortal y accidente vascular cerebral no mortal; 3 ocurrieron en el grupo de febuxostat 80 mg y otros 3 en el grupo de alopurinol (14).

En los ECA en fase III se observaron anomalías leves en las pruebas de **función hepática** en pacientes tratados con febuxostat (5,0%). La tasa fue similar con alopurinol (4,2%). En la extensión a largo plazo de los estudios abiertos se ha observado aumento de **valores de TSH** (>5,5 µUI/ml), tanto en pacientes tratados con febuxostat (5,5%) como con alopurinol (5,8%) (1).

En la experiencia post-comercialización con febuxostat se han notificado casos de **reacciones de hipersensibilidad** graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal y reacciones anafilácticas agudas/shock (frecuencia >1/10.000 a <1/1.000). En la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento. Algunos de los pacientes que experimentaron estas reacciones tenían historia previa de hipersensibilidad a alopurinol y/o presencia de enfermedad renal. En algunos casos, estas reacciones de hipersensibilidad graves se asociaron a alteraciones de la función renal o hepática. El tratamiento se debe interrumpir de forma inmediata si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad grave puesto que la retirada temprana del tratamiento se asocia a un mejor pronóstico. Si el paciente ha sufrido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y/o reacciones anafilácticas agudas/shock tras el uso de febuxostat, este tratamiento no debe ser administrado de nuevo bajo ningún concepto (1).

### **Interacciones**

La inhibición de la xantina oxidasa provoca un aumento de las concentraciones de algunos medicamentos, por lo que no se recomienda el uso concomitante con **mercaptopurina** o **azatioprina**. Por el mismo motivo, se aconseja controlar las concentraciones de **teofilina** si se inicia tratamiento con febuxostat (1).

Los inductores potentes de la glucuronidación podrían incrementar el metabolismo y reducir la eficacia de febuxostat. Se recomienda controlar la concentración de ácido úrico plasmático 1 ó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un inductor potente de la glucuronidación. Y a la inversa, la interrupción del tratamiento con un inductor podría elevar la concentración plasmática de febuxostat. La administración conjunta de **colchicina**, **indometacina**, **hidroclorotiazida**, **warfarina**, **naproxeno** y otros inhibidores de la glucuronidación no precisa ajustar la dosis de febuxostat ni del resto de principios activos (1).

## Discusión

Febuxostat ha mostrado ser más eficaz que alopurinol a dosis fijas. En los tres ensayos principales, febuxostat ha conseguido una mayor proporción de pacientes con niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl comparado con alopurinol, estadísticamente significativa (12,13,14). Es posible que la reducción de ácido úrico en suero se asocie con una reducción de los síntomas de la gota, pero la naturaleza y fuerza de esta asociación no se conoce con claridad (9,18).

Por otro lado, no se han demostrado con claridad los beneficios de febuxostat frente a alopurinol, a dosis fijas, en la mejora de los resultados clínicos, tales como control de las crisis de gota, reducción del tamaño y número de tofos, y evitar el daño orgánico y articular como resultado de la deposición de uratos a largo plazo.

Durante la profilaxis, las crisis de gota fueron más frecuentes con febuxostat que con alopurinol y, al retirar la profilaxis se constató un aumento de frecuencia de las crisis gotosas (especialmente con febuxostat 120 mg) que parece sugerir la conveniencia de un periodo de profilaxis más prolongado. Además, en el análisis por subgrupos se observó que la eficacia fue menor en pacientes con ácido úrico mayor a 10 mg/dl (2).

La utilización en los ensayos clínicos de alopurinol a dosis fijas de 300 mg/día, sin que se realice titulación de la dosis, puede haber sobrestimado la eficacia comparada de febuxostat (18).

El porcentaje de abandonos fue mayor en los grupos de tratamiento con febuxostat (18).

La revisión sistemática Cochrane, que evalúa los ensayos anteriores, se observó que febuxostat a cualquier dosis reduce los niveles de ácido úrico (por debajo de 6 mg/dl). En las fases iniciales del tratamiento, la incidencia de crisis gotosas que requieren tratamiento puede estar incrementada con febuxostat, con respecto a los tratados con placebo o alopurinol; sin embargo, en los estudios de seguimiento a largo plazo no se ha observado este incremento (17).

La seguridad a largo plazo de febuxostat no está establecida. En los estudios APEX, FACT y EXCEL, se observa un mayor número de eventos cardiovasculares y muertes con febuxostat en comparación con alopurinol a dosis fijas. A pesar de que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la EMA no descarta que estos resultados puedan no deberse al azar. En el plan de riesgos se incluye la necesidad de realizar un ensayo clínico de seguimiento de efectos cardiovasculares para determinar el perfil de riesgo cardiovascular de febuxostat frente a alopurinol (2).

En la experiencia postcomercialización se constata el riesgo raro -pero grave- de reacciones de hipersensibilidad (1).

Recientemente la OMS ha notificado seis casos de insuficiencia hepática por febuxostat. En EEUU, aunque no en otros países, se ha incluido esta precaución en la ficha técnica indicando que es aconsejable realizar una prueba de función hepática antes del tratamiento y, si durante la administración de febuxostat se desarrollan síntomas indicativos de insuficiencia hepática, se deberá interrumpir el tratamiento si las cifras de alanina aminotransferasa (ALT o SGPT) triplican los límites superiores normales (19).

## Análisis comparativo

**Comparador de referencia:** alopurinol, titulado hasta un máximo de 900 mg/día.

**Eficacia:** La evidencia no es concluyente ya que no se han demostrado con claridad los beneficios de febuxostat frente a alopurinol a dosis fijas en la mejora de los resultados clínicos, tales como control de las crisis de gota, reducción del tamaño y número de tofos, y evitar el daño orgánico y articular como resultado de la deposición de uratos a largo plazo.

Febuxostat es más eficaz en la reducción de los niveles del ácido úrico sérico que alopurinol a dosis fijas. En los tres ECA principales, febuxostat ha conseguido una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes con niveles de ácido úrico inferior a 6 mg/dl comparado con alopurinol. La utilización de alopurinol a dosis fijas de 300 mg/día, sin que se realice titulación de la dosis puede haber sobrestimado la eficacia comparada de febuxostat.

Es posible que la reducción de ácido úrico en plasma se asocie con una reducción de los síntomas de la gota, pero se desconoce la naturaleza y fuerza de esta asociación .

**Seguridad:** La seguridad a largo plazo de febuxostat no está establecida.

A corto plazo, el perfil de seguridad de febuxostat es muy similar a alopurinol. En los estudios APEX, FACT y EXCEL, se observa un mayor número de eventos cardiovasculares y muertes con febuxostat en comparación con alopurinol a dosis fijas. A pesar de que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, la EMA no descarta que estos resultados puedan no deberse al azar. En el plan de riesgos se incluye la necesidad de realizar un ensayo clínico de seguimiento de efectos cardiovasculares para determinar el perfil de riesgo cardiovascular de febuxostat frente a alopurinol (2).

En la experiencia postcomercialización se constata el riesgo raro, pero grave, de reacciones de hipersensibilidad (1). También habrá que tener en cuenta el riesgo de insuficiencia hepática (19).

**Pauta:** Al igual que alopurinol, se administra 1 dosis al día.

**Coste:** El coste de febuxostat a dosis de 80 mg día es 10 veces más elevado que alopurinol, utilizando como dosis media comparativa su DDD (400 mg). Incluso a dosis máximas de 800 mg de alopurinol, el coste/tratamiento /día de febuxostat 80 mg seguiría siendo casi 5 veces más caro.

**Coste tratamiento/día comparativo (€)**



*Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud*

## Lugar en terapéutica

En pacientes con hiperuricemia persistente y gota se instauro el tratamiento hipouricemiante, ya que la disminución de los niveles séricos de ácido úrico por debajo de 6 mg/ dl (rango de saturación del ácido úrico) puede prevenir la formación de cristales o bien disolver los existentes y reducir el tamaño de los tofos. Algunos pacientes lo consiguen con modificaciones del estilo de vida, pero la mayoría requieren continuar indefinidamente con medicación hipouricemiante (7).

El tratamiento de elección es el alopurinol, debido a su eficacia, seguridad y coste-efectividad; pero si se manifiesta toxicidad o si está contraindicado, las alternativas incluyen: otros inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej., febuxostat), insensibilización al alopurinol y/o un uricosúrico (5,8,9) como la benzbromarona, aunque es de uso muy restringido por su hepatotoxicidad (10).

En los ECA evaluados (12,13,14) febuxostat ha conseguido una mayor proporción de pacientes con niveles de ácido úrico menores a 6 mg/dl que alopurinol (a dosis máximas de 300 mg). No ha demostrado ser más eficaz que alopurinol en cuanto a la disminución de los ataques de gota. Febuxostat presenta un perfil de seguridad similar a alopurinol a corto plazo y los datos a largo plazo, en particular de eventos cardiacos, hepáticos, hematológicos y tiroideos, son limitados. En la experiencia post-comercialización con febuxostat se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal y reacciones anafilácticas agudas/shock (1). Adicionalmente hay que tener en cuenta los casos de insuficiencia hepática notificados por la OMS, que ha provocado su inclusión en la ficha técnica del producto en algunos países y que puede comportar la interrupción del tratamiento (19).

Algunos autores indican que febuxostat podría suponer una opción de tratamiento de la hiperuricemia y la gota en pacientes en los que no se pueden utilizar o que no toleran alternativas de menor coste y más extensamente estudiadas como el alopurinol (9,20), aunque otras fuentes también indican que febuxostat no parece un alternativa útil en pacientes que no mejoran de forma suficiente con alopurinol (18).

Con los datos de eficacia y seguridad actualmente disponibles, febuxostat "NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO". No puede considerarse como fármaco de primera línea para el tratamiento de pacientes con gota e hiperuricemia crónica, ya que no se han demostrado con claridad los beneficios de febuxostat frente a alopurinol, a dosis fijas, en la mejora de los resultados clínicos, tales como control de las crisis de gota, reducción del tamaño y número de tofos, y evitar el daño orgánico y articular como resultado de la deposición de uratos a largo plazo. Por otro lado, hay limitada evidencia que sugiera que pueda ser una opción para pacientes que presentan hipersensibilidad a alopurinol y existe incertidumbre sobre su seguridad cardiovascular.



---

**Anexos**

## Anexo C

INFORME DE FEBUXOSTAT: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECA)							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad (*))
<p><b>Ref. 12</b> Becker MA et al. NEJM 2005.</p> <p><b>Ensayo FACT</b></p> <p>Financiado por TAP Pharmaceutical Products (pertenece al grupo Takeda Global Research &amp; Development Center)</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, controlado frente a AL.</p> <p><b>Objetivo:</b> comparar la eficacia y seguridad de febuxostat FB frente a alopurinol AL en el tratamiento de pacientes con hiperuricemia y gota.</p> <p><b>Duración:</b> 52 semanas</p>	<p>n= 760 (población ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FB80: n= 256</li> <li>• FB120: n= 251</li> <li>• AL300: n= 253</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes adultos (18-85 años) con gota e hiperuricemia (<math>\geq 8</math> mg/ dl).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Pacientes con: concentraciones séricas de creatinina <math>&gt;1,5</math> mg/dl, tratamiento con agentes hipouricemiantes, azatioprina, mercaptopurina, diuréticos tiazídicos, aspirina (dosis <math>&gt;325</math>mg), salicilatos o prednisona (<math>&gt;10</math>mg/día), IMC<math>&gt;50</math>kg/m<sup>2</sup>, embarazo y lactancia, historia de xantiniuria, enfermedad hepática activa, insuficiencia hepática, cambio en la terapia hormonal sustitutiva o contraceptiva en los tres meses anteriores, consumo de alcohol <math>&gt; 14</math> unidades/ semana</p>	<p>- FB80: 80 mg/24 h - FB120: 120 mg/24 h - AL300: 300 mg/24 h</p> <p><b>Periodo de lavado</b> de 2 semanas en pacientes con tratamiento hipouricemiante previo.</p> <p><b>Profilaxis para crisis de gota</b> durante las 8 primeras semanas: colchicina (0,6 mg/24h) o naproxeno (250 mg/ 12h).</p> <p><b>Tratamiento para crisis de gota:</b> tratamiento según criterio del investigador.</p>	<p><b>EFICACIA:</b></p> <p><b>Variable principal:</b> Porcentaje de pacientes que alcanzan niveles plasmáticos de ácido úrico <math>&lt; 6</math> mg/dl en las tres últimas medidas mensuales.</p> <p><b>Variables secundarias:</b></p> <p>- Porcentaje de pacientes que requieren tratamiento para crisis de gota entre las semanas 9-52</p>	<p><b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar</p> <p><b>Variable principal (%):</b> - FB80: 53% - FB120: 62% - AL300: 21%</p> <p><u>Diferencias significativas entre FB80 y FB120 frente a AL300 (IC 97,5%):</u> F80 – AL300: 32% (23,1% a 41,3%; <math>p&lt;0,001</math>) FB120 – AL300: 41% (31,5%, a 49,5%; <math>p&lt;0,001</math>)</p> <p><b>Variables secundarias:</b> <u>Incidencia de crisis de gota:</u></p> <p>- semanas 1-8 (profilaxis): FB80: 22% (<math>p&lt;0.001</math>) FB120: 36% (<math>p&lt;0.001</math>) AL300: 21%</p> <p>Podría indicar que las 8 semanas de profilaxis era demasiado poco.</p> <p>- semanas 9-52: FB80: 64% FB120: 70% AL300: 64%</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los grupos.</p>	<p><i>¿Considera adecuado el comparador?</i> No, no se hace titulación de alopurinol por lo que se ha podido sobrestimar el efecto del febuxostat</p> <p><i>¿Considera adecuado la variable de medida?</i> Variable principal no clínica: reducción del % crisis gotosas</p> <p><i>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?</i> SI</p> <p><i>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</i> NO</p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones encontradas:</i> Alto porcentaje de abandonos No se da consejo dietético</p>	<p><b>Total: 4 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

				<p><b>SEGURIDAD:</b> - Efectos adversos</p> <p>- Abandonos: totales y por crisis de gota</p>	<p><b>SEGURIDAD:</b> - Incidencia de efectos adversos: FB80: 25% FB120: 24% AL300: 23%</p> <p>- Incidencia de efectos adversos graves: muy similares en los tres grupos FB80: 4% FB120: 8% AL300: 8%</p> <p>- Efectos adversos más frecuentes: alteraciones en test de función hepática, diarrea, dolor de cabeza, síntomas y signos relacionados con las articulaciones.</p> <p>- Abandonos totales: FB120: 39% ( p&lt;0,003) FB80: 34% ( p&lt;0,003) AL300: 26%</p> <p>-Abandonos por crisis de gota: FB80: 3,8% FB120: 11,0% AL300: 3,5%</p>	
--	--	--	--	--	---	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad (*))
<p><b>Ref. 13</b> Schumacher HR Jr et al. Arthritis Rheum 2008.</p> <p><b>Ensayo APEX</b></p> <p>Financiado por Takeda Global Research&amp; Development Center.</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, controlado frente a PB y AL.</p> <p><b>Objetivo:</b> comparar la eficacia y seguridad de FB frente a AL y frente a PB en el tratamiento de pacientes con hiperuricemia y gota.</p> <p><b>Duración:</b> 28 semanas</p>	<p>n= 1072 (población ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PB: n= 134</li> <li>• FB80: n= 267</li> <li>• FB120: n= 269</li> <li>• FB240: n= 134</li> <li>• AL300/100: n= 268</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes adultos (18-85 años) con gota e hiperuricemia (<math>\geq 8</math> mg/ dl) con función renal normal o alterada. Al menos un 30% de pacientes debía tener un ácido úrico <math>\geq 10</math> mg/dl. La aleatorización fue estratificada según la función renal.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Intolerancia a alopurinol, naproxeno o colchicina, historia de cálculos renales, ingesta de alcohol <math>\geq 14</math> unidades/semana, alteraciones hepáticas con ALT y AST <math>&gt;1,5</math> veces el valor límite de normalidad, historial de abuso de alcohol, cualquier otra condición médica significativa.</p>	<p>- PB - FB80: 80mg/24 h - FB120: 120 mg/24 h - FB240: 240 mg/24 h (dosis no autorizada) - AL300/100:300mg/24 h ó 100 mg/24 h, según insuficiencia renal</p> <p><b>Periodo de lavado</b> de 2 semanas en pacientes con tratamiento hipouricemiante previo.</p> <p><b>Profilaxis para crisis de gota</b> durante las 8 primeras semanas: colchicina (0,6 mg/24h) o naproxeno (250mg/ 12h).</p> <p><b>Tratamiento para crisis de gota:</b> tratamiento según criterio del investigador.</p>	<p><b>EFICACIA:</b></p> <p><b>Variable principal:</b> - Porcentaje de pacientes que alcanzan niveles plasmáticos de ácido úrico <math>&lt; 6</math> mg/dl en las tres últimas medidas mensuales.</p> <p><b>Variables secundarias:</b></p>	<p><b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar.</p> <p><b>Variable principal (%):</b> - PB: 0% - FB80: 48% - FB120: 65% - FB240: 69% - AL300/100: 22%</p> <p><u>Diferencias significativas entre FB y AL300/100 (IC 97,5%):</u> FB80 – AL300/100: 26% (16,7% a 34,7%; <math>p&lt;0,001</math>) FB120 – AL 300/100: 43% (34% a 51,3%; <math>p&lt;0,001</math>) <u>Subgrupo pacientes con ácido úrico inicial <math>&gt; 10</math> mg/dl:</u> - FB80: 36% - FB120: 52% - FB240: 66% - AL100 o PB: 10%</p> <p><b>Variables secundarias:</b> - <u>Incidencia de crisis de gota que requieren tratamiento:</u> - semanas 1-8 (profilaxis): PB: 20% FB80: 28% FB120: 36% FB240: 46% AL300/100: 23% La incidencia fue mayor con las dosis altas de FB (FB120 y F240) que con FB80 y AL (<math>p\leq 0.05</math>).</p>	<p><i>¿Considera adecuado el comparador?</i> No, no se hace titulación de alopurinol por lo que se ha podido sobrestimar el efecto del febuxostat <i>¿Considera adecuado la variable de medida?</i> Variable principal no clínica: reducción de crisis gotosas <i>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Si ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? NO</i></p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones encontradas:</i> Elevado porcentaje de abandonos</p> <p>No se da consejo dietético</p>	<p><b>Total: 3 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado:0</p>

				<p>- Porcentaje de pacientes que requieren tratamiento para crisis de gota entre las semanas 8-28, reducción del número de tofos en cada visita en pacientes con tofo palpable al inicio.</p> <p><b>SEGURIDAD:</b> - Efectos adversos</p> <p>- Abandonos: totales y por crisis de gota</p>	<p>- semanas 8-28: PB: 52% FB80: 55% FB120: 54% FB240: 57% AL300/100: 46%</p> <p>No hubo diferencias significativas entre FB80, FB120 y AL300/100. Si hubo diferencias significativas de FB240 vs. PB y AL300/100 (<math>p \leq 0.05</math>).</p> <p><b>SEGURIDAD:</b> - Efectos adversos más frecuentes (&gt;5%): infecciones del tracto respiratorio superior, signos y síntomas del tejido músculo-esquelético y conectivo, diarrea. Sin diferencias entre FB y AL, excepto diarrea y mareos (estadísticamente superior para FB240).</p> <p>- Abandonos totales: FB80: 34,8% FB120: 25,7% FB240: 35,8% AL300/100: 21,3%</p> <p>- Abandonos por crisis de gota: FB80: 4,8% FB120: 2,2% FB240: 5,9% AL300/100: 0,37%</p> <p>El % abandonos fue superior con FB vs. AL.</p> <p>- Abandonos por efectos adversos: sin diferencias salvo por diarrea (superior con F240).</p>	
--	--	--	--	--	---	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad (*))
<p><b>Ref. 14</b> Becker MA et al. Arthritis Res Ther 2010</p> <p><b>Ensayo CONFIRMS</b></p> <p>Financiado por TAP Pharmaceutical Products (pertenece al grupo Takeda Global Research &amp; Development Center)</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, controlado frente a AL.</p> <p><b>Objetivo:</b> -Comparar la eficacia y seguridad de FB frente a AL en el tratamiento de pacientes con hiperuricemia y gota. - Valorar la eficacia de FB frente a AL en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. - Valorar la seguridad cardiovascular de FB.</p> <p><b>Duración:</b> 6 meses</p>	<p>n= 2268 (población ITT modificada)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FB40: n= 757</li> <li>• FB80: n= 756</li> <li>• AL300/200: n= 755</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes adultos (18-85 años) con gota e hiperuricemia (<math>\geq 8</math> mg/ dl). Al menos un 35% de pacientes debía tener insuficiencia renal leve o moderada. La Aleatorización fue estratificada según función renal y participación previa en ensayos con hipouricemiantes (FOCUS o EXCEL).</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> hiperuricemia secundaria, xantiniuria, insuficiencia renal grave, alteraciones hepática con ALT y AST &gt;1,5 veces el valor límite de normalidad, consumo de alcohol superior a 14 unidades/semana o historia de alcoholismo o abuso de drogas en los últimos cinco años, cualquier otra condición médica que el investigador considere que puede interferir con el tratamiento, seguridad o adherencia al protocolo.</p>	<p>FB40: 40 mg/24 h FB80: 80 mg/24 h AL300/200: 300 mg/24 h ó 200 mg/24 h, según insuficiencia renal</p> <p><b>Periodo de lavado</b> de 30 días en pacientes con tratamiento hipouricemiantes previo.</p> <p><b>Profilaxis para crisis de gota</b> durante los 6 meses: colchicina (0,6mg/24h) o naproxeno (250mg/12h) durante los 6 meses.</p>	<p><b>EFICACIA:</b></p> <p><b>Variable principal:</b> - Porcentaje de pacientes que alcanzan niveles plasmáticos de ácido úrico &lt; 6 mg/dl en la última visita.</p> <p><b>Variables secundarias:</b> - Porcentaje de pacientes con insuficiencia renal que alcanzan niveles plasmáticos de ácido úrico &lt; 6 mg/dl en la última visita.</p> <p>- Análisis por subgrupos de la variable principal:</p> <p>*por ácido úrico basal</p> <p>* por función renal</p>	<p><b>EFICACIA:</b> Análisis por intención de tratar</p> <p><b>Variable principal (%):</b> - FB40: 45,2% - FB80: 67,1% - AL300/200: 42,1%</p> <p><u>Diferencias significativas entre FB80 respecto a FB40 y AL300/200 (IC 95%):</u> FB80 – FB40: 21,9% (p&lt;0,001) FB80 – AL300/200: 24,9% (p&lt;0,001) FB40 – A 300/200: 3,1% Diferencia no significativa (-1,9% a 8,1%)</p> <p><b>Variables secundarias:</b> FB80 (71,6%) es significativamente superior a FB40 (49,7%) y a AL300/200 (42,3%) (p&lt;0,001 en ambas comparaciones).</p> <p>Análisis por subgrupos de la variable principal:</p> <p>* Pacientes con mayor ácido úrico basal o con tofos obtienen resultados significativamente peores (p&lt;0,001)</p> <p>* Pacientes con insuficiencia renal leve alcanzan en mayor porcentaje la variable principal.</p>	<p>¿Considera adecuado el comparador? No, no se hace titulación de alopurinol por lo que se ha podido sobrestimar el efecto del febuxostat</p> <p>¿Considera adecuado la variable de medida? Variable principal no clínica: reducción del % crisis gotosas</p> <p>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? SI ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? NO</p> <p>Otros sesgos o limitaciones encontradas: No se da consejo dietético</p>	<p><b>Total: 4 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

				<p>* participación previa en ensayos clínicos con hipouricemiantes</p> <p><b>SEGURIDAD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos adversos</li>   <li>- Efectos adversos cardiovasculares</li>   <li>- Abandonos: totales y por crisis de gota</li> </ul>	<p>* Pacientes que participaron en ensayos previos obtuvieron resultados significativamente mejores con las 3 pautas de tratamiento (<math>p \leq 0,05</math> para todas las comparaciones)</p> <p><b>SEGURIDAD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efectos adversos: su frecuencia no difiere entre los grupos.</li>   <li>- Efectos adversos cardiovasculares: no se detectaron diferencias significativas <ul style="list-style-type: none"> <li>FB80: 5%</li> <li>FB40: 5%</li> <li>AL300/200: 6%</li> </ul> </li>   <li>- Abandonos totales: <ul style="list-style-type: none"> <li>FB80: 20,90%</li> <li>FB40: 16,51%</li> <li>AL300/200: 17,88%</li> </ul> </li>   <li>- Abandonos por crisis de gota: <ul style="list-style-type: none"> <li>FB80: 0,93%</li> <li>FB40: 0,40%</li> <li>AL300/200: 0,27%</li> </ul> </li> </ul>	
<p>AL: alopurinol; ECA: ensayo clínico aleatorio; FB: febuxostat; PB: placebo</p>						

## Anexo D

INFORME DE FEBUXOSTAT: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		FEBUXOSTAT (FB)	ALOPURINOL (AL)
<b>RAM MÁS RELEVANTES</b> (1,2)	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención	<p><b>RAM cardiovasculares:</b> Incidencia FB: 0,8% FB 1,3 eventos por cada 100 pacientes-año</p> <p>En ensayos a largo plazo: Incidencia FB: 2,62% FB 1,4 eventos por cada 100 pacientes-año</p> <p><b>Reacciones de hipersensibilidad graves:</b> Frecuencia: &gt;1/10.000 a &lt;1/1.000</p>	<p><b>RAM cardiovasculares:</b> Incidencia AL: 0,2% AL 0,3 eventos por cada 100 pacientes-año</p> <p>Incidencia AL: 0,56% AL 0,7 eventos por cada 100 pacientes-año</p> <p><b>Reacciones de hipersensibilidad graves:</b> Frecuencia: &lt;1/10.000</p>
<b>TASA DE ABANDONOS</b> (12,13,14)	% de abandonos por RAM de los principales ECA (rango)	<p>FB80: 6,23 – 8,10%</p> <p>FB120: 5,95 – 9,17%</p>	AL 100/300: 3,15 – 8,5%
<b>LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b> (¿Existe información en los grupos siguientes?) (1)	Niños	No recomendado. Sin datos.	Menores de 15 años: 10-20mg/kg de peso corporal/día ó 100-400mg/día. El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos (especialmente, leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas ( Síndrome Lesch-Nyhan).
	Ancianos	No necesita ajuste dosis	Si necesita ajuste dosis: no comenzar con dosis superior a 100mg/día
	Embarazo	No recomendado	No recomendado
	Lactancia	No recomendado	No recomendado
	Comorbilidad Insuficiencia renal (IR) Insuficiencia hepática (IH)	<p><b>IR:</b> No necesita ajuste de dosis en IR leve o moderada. Sin datos en IR grave.</p> <p><b>IH:</b> dosis máxima de 80 mg en IH leve. Sin datos en IH grave.</p>	<p><b>IR:</b> iniciar con dosis máxima de 100mg/día e incluso dosis inferior en IR grave.</p> <p><b>IH:</b> Reducir dosis y control de función hepática</p>



<p><b>INTERACCIONES (1)</b></p>	<p>Considerar impacto sobre la salud</p>	<p>Mercaptopurina y azatioprina: no utilizar concomitantemente con FB</p> <p>Teofilina: controlar aumento de niveles al añadir FB</p> <p>Inductores de glucuronidación: vigilar niveles de FB al iniciar o retirar estos medicamentos</p> <p>Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina, naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación: no se necesita ajuste de dosis de FB ni del resto de principios activos</p>	<p>Mercaptopurina y azatioprina: no utilizar concomitantemente con AL o mucha precaución</p> <p>Teofilina: controlar aumento de niveles al añadir AL</p> <p>Salicilatos, anticoagulantes orales, didanosina, ciclosporina: requieren vigilancia extra de niveles de AL y/o del principio activo implicado</p>
<p><b>EFEECTO DE CLASE (1,2)</b></p>	<p>Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico</p>	<p>Sí, inhibición de xantina oxidasa</p>	<p>Sí, inhibición de xantina oxidasa</p>
<p><b>POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN (1,2)</b></p>	<p>Relacionados con la posología y con la forma de administración</p>	<p>No conocidos</p>	<p>No conocidos</p>
<p><b>PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD</b></p>	<p>Descripción</p>	<p>Estudio postcomercialización de seguridad cardiovascular comparativo frente a AL</p>	<p>No descrito</p>
<p><b>DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO</b></p>	<p>Descripción</p>	<p>No disponibles particularmente de efectos adversos raros pero graves como eventos cardiovasculares (dolor torácico, enfermedad coronaria, infarto de miocardio o fibrilación auricular).</p> <p>Otros posibles efectos adversos: elevaciones de enzimas hepáticas, de la tensión arterial y diarreas.</p> <p>Datos de seguridad post-comercialización: constatan riesgo raro pero grave de reacciones de hipersensibilidad</p>	<p>Disponibles</p>
<p><b>VALORACIÓN GLOBAL DE RAM</b></p>	<p>A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores</p>	<p><b>Inferior:</b> la seguridad a corto plazo parece similar; no disponibles datos la seguridad a largo plazo particularmente de efectos adversos raros pero graves a nivel cardiovascular.</p>	

## Bibliografía

- 1- Product Information Adenuric –EMA/H/C/000777-R/0028 . Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 28 de septiembre de 2012]. Disponible en : [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000777/WC500021812.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf)
- 2- Doc Ref: EMA/258531/2008. CHMP Assessment Report for Adenuric. International Nonproprietary Name: febuxostat. Procedure No. EMA/H/C777. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado 28 de septiembre de 2012]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000777/WC500021815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000777/WC500021815.pdf)
- 3- Neogi T. Clinical practice. Gout. N Engl J Med 2011;364(5):443-52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1001124>
- 4- Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006;65(10):1301-11. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055251>  
<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055269>
- 5- Harris H. NHS Fife Gout Management Guidelines; Oct 2012. NHS. Fife Area Drugs and Therapeutics Committee (Fife ADTC) [Internet]. Edinburgh: Fife ADTC [consultado 16 de enero de 2013]. Disponible: <http://www.fifeadtc.scot.nhs.uk/formulary/support%20info/10C%20Gout%20Management%20Guidelines.pdf>
- 6- Becker MA. Prevention of recurrent gout. Basow DS, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate [actualizado 27 de febrero de 2012; consultado 14 de enero de 2013] Disponible: <http://www.uptodate.com/>
- 7- Peiró AM, Pascual E. Febuxostat, la alternativa con reservas a alopurinol. Inf Farmacoter Comunitat Valencia. 2011; 2(8):10-14.
- 8- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P 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 (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006;65(10):1312-24. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055251>  
<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.055269>
- 9- 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 [consultado 28 de septiembre de 2012]. Disponible: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA164Guidance.pdf>
- 10- Restricción del uso de benzbromarona (Urinorm®) y suspensión de comercialización de benziodarona (Dilafurane®) y de las asociaciones de

bezbrovarona-alopurinol (Acifugan®, Facilit®). Nota informativa Ref: 2004/02. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 28 septiembre 2012] Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI\\_2004-02\\_urinorm.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-02_urinorm.htm)

11- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT\\_2011.pdf](http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf)

12- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005; 353(23):2450-61. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050373>

13- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J 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. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24209>

14- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E 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. PubMed PMID: 20370912. <http://dx.doi.org/10.1186/ar2978>

15- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009; 36(6):1273-82. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.080814>

16- Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology*. 2009; 48(2):188-94. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken457>

17- Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD008653. DOI: 10.1002/14651858.CD008653.pub2 [consultado 28 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008653.pub2/pdf/abstract>  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008653.pub2>

18- 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 [consultado 1 de febrero de 2013] Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Uloric\\_April-29-11.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Uloric_April-29-11.pdf)

19- Hill R. Febuxostat and Hepatic failure. *WHO Pharm Newslett*. 2013;(2): 11-2.

20- Avena-Woods C, Hilas O. Febuxostat (Uloric), a new treatment option for gout. *PT*. 2010; 35(2):82-5.