



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

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

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le febuxostat soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la goutte symptomatique en cas d'hypersensibilité avérée à l'allopurinol.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu, qui font l'objet de l'étude méthodique examinée par le CCCEM, révèlent que le febuxostat abaisse le taux d'acide urique sérique à moins de 6 mg/dl chez un nombre de patients statistiquement plus élevé que le fait l'allopurinol. Toutefois, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant au nombre de patients devant être traités pour un accès de goutte entre le febuxostat et l'allopurinol dans deux de ces essais, tandis que ce nombre est statistiquement plus élevé dans le groupe du febuxostat que dans le groupe de l'allopurinol dans l'autre essai.
2. À la dose de 80 mg une fois par jour, le febuxostat coûte plus cher (1,59 \$) que l'allopurinol à raison de 10 à 800 mg par jour (0,08 \$ à 0,52 \$).
3. Étant donné que le febuxostat et l'allopurinol ont le même mécanisme d'action, le febuxostat ne constitue pas une solution de rechange en cas d'inefficacité de l'allopurinol. Cependant, les deux médicaments ont une structure chimique différente et quelques données probantes indiquent que le febuxostat pourrait être une option utile en cas d'hypersensibilité à l'allopurinol.

À souligner :

1. Même en sachant qu'il y a une différence statistiquement significative entre les traitements, laquelle penche pour le febuxostat, quant à la baisse du taux d'acide urique sérique, le Comité se dit préoccupé par le risque de surestimation de l'efficacité comparative du febuxostat du fait que les essais cliniques le compare à l'allopurinol à des doses fixes (pas d'augmentation de la dose, ni de dose supérieure à 300 mg par jour).
2. Le syndrome d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse se caractérise par une éruption cutanée majeure, de la fièvre, une atteinte organique multiple, une lymphadénopathie et des anomalies hématologiques (éosinophilie, lymphocytes atypiques). Les symptômes se

Programme commun d'évaluation des médicaments

manifestent habituellement de deux à huit semaines suivant le début du traitement par le médicament en cause (médicaments le plus fréquemment en cause : les anticonvulsivants aromatiques, les sulfamides, l'allopurinol, les antibiotiques et les antirétroviraux). Le tableau clinique du syndrome varie grandement d'un patient à un autre, et les caractéristiques du syndrome ne sont pas forcément toutes présentes dans chaque cas. Néanmoins, la présence de trois caractéristiques à tout le moins, dont l'atteinte d'au moins un système organique outre la peau, est nécessaire au diagnostic de ce syndrome. La fièvre apparaît dans la majorité des cas. À l'exclusion de la peau, l'organe le plus fréquemment touché est le foie (altération du fonctionnement hépatique, hépatite), mais beaucoup d'autres peuvent être touchés également, notamment les reins, les poumons, le système sanguin, le système lymphatique, le cœur et le tractus gastro-intestinal. La plupart des personnes présentent une éruption cutanée, la plus fréquente étant l'éruption exanthématique, quoiqu'elle prenne d'autres formes à l'occasion (p. ex., plaques d'urticaire, dermatite exfoliatrice, éruption pustuleuse).

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'inhibiteur de la xanthine oxydase febuxostat pour abaisser la concentration sérique d'acide urique chez les personnes atteintes de goutte. Le médicament se vend en comprimés de 80 mg; la posologie recommandée par Santé Canada est de 80 mg une fois par jour.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR à double insu sur le febuxostat, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique porte sur trois ECR à double insu menés auprès de personnes atteintes de goutte (diagnostic posé conformément aux critères de l'American College of Rheumatology [ACR]) dont le taux d'acide urique est élevé (hyperuricémie définie comme étant un taux d'acide urique ≥ 8 mg/dl) :

- L'étude APEX (N = 1 072) est un essai clinique multicentrique de six mois comportant cinq groupes d'intervention : le febuxostat à la dose de 80 mg par jour, le febuxostat à raison de 120 mg par jour, le febuxostat à la dose de 240 mg par jour, le placebo et l'allopurinol à raison de 300 mg ou de 100 mg par jour selon l'état de la fonction rénale.
- L'étude FACT (N = 762) est un essai clinique multicentrique d'un an qui comprend trois groupes d'intervention : le febuxostat à la dose de 80 mg par jour, le febuxostat à raison de 120 mg par jour et l'allopurinol à la dose de 300 mg par jour.
- L'étude CONFIRMS (N = 2 268) est un essai clinique multicentrique de six mois comportant trois groupes d'intervention : le febuxostat à la dose de 80 mg par jour, le febuxostat à raison de 120 mg par jour et l'allopurinol à la dose de 300 mg ou de 200 mg par jour selon l'état de la fonction rénale.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Les trois essais cliniques sont destinés à mettre à l'épreuve la non-infériorité du febuxostat et prévoient l'évaluation de la supériorité dans l'éventualité où la non-infériorité est démontrée. L'étude méthodique du PCEM ne tient compte que des données ayant trait au febuxostat à la posologie recommandée par Santé Canada (80 mg par jour).

Pour la plupart, les participants des essais cliniques sont des hommes âgés de 45 à 65 ans atteints de goutte depuis au moins 10 ans. Les trois essais comportent une période d'élimination, de deux semaines pour les études APEX et FACT et de quatre semaines pour l'étude CONFIRMS, durant laquelle le traitement de réduction du taux d'acide urique est cessé. Aucun des essais ne compte de patients atteints d'insuffisance rénale grave; l'étude FACT a précisément exclu les personnes atteintes d'insuffisance rénale. Les trois essais prévoient un traitement préventif par le naproxen ou la colchicine durant huit semaines à tout le moins.

Au chapitre des lacunes des essais cliniques, mentionnons la dose fixe d'allopurinol, ce qui exclut la possibilité d'adapter la dose ou de hausser la dose au-delà de 300 mg par jour, ainsi que les taux d'abandons différents dans les groupes d'intervention.

Critères de jugement

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

Voici le critère de jugement principal des essais cliniques :

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

Pour ces trois essais cliniques, la marge de non-infériorité est une différence de 10 % entre les traitements du point de vue du critère de jugement principal. Les groupes de patients qui ont transmis leurs observations au PCEM n'accordent pas d'importance à la concentration sérique d'acide urique.

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

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Les études APEX et FACT ne constatent pas de différences statistiquement significatives entre le febuxostat et l'allopurinol quant à la proportion de participants devant être traités pour un accès de goutte, que ce soit durant les huit premières semaines ou dans la période

de la semaine neuf à la fin de l'étude. Par contre, l'étude CONFIRMS fait état d'une différence statistiquement significative entre les deux médicaments sur ce plan : les participants des groupes du febuxostat sont plus nombreux à présenter un accès de goutte que les participants du groupe de l'allopurinol, que ce soit durant les huit premières semaines (20,1 % contre 15,2 %; $P = 0,04$) ou de la semaine neuf au terme de l'étude (12,8 % contre 8,4 %; $P = 0,02$).

- Les trois essais cliniques mentionnent une différence statistiquement significative entre les deux médicaments à la dernière consultation, en faveur du febuxostat, tant en ce qui a trait à la réduction en pourcentage du taux d'acide urique qu'en ce qui a trait à la proportion des participants dont le taux d'acide urique est $< 6,0$ mg/dl.
- Deux des essais, APEX et FACT, examinent la qualité de vie. Ni le febuxostat à la dose de 80 mg par jour, ni l'allopurinol à raison de 300 mg par jour n'influent pour la peine sur la qualité de vie, et il n'y a pas de différences marquées entre les traitements.
- Les essais cliniques n'étudient pas la douleur due à la goutte, paramètre d'importance pour les groupes de patients. Les échelles de mesure de la qualité de vie utilisées dans les essais cliniques APEX et FACT évaluent la douleur. Dans tous les cas, l'atténuation de la douleur est de plus grande ampleur (mesure numérique) avec l'allopurinol qu'avec le febuxostat, mais la portée statistique de la différence n'est pas indiquée.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les abandons varient de 20 % à 35 % dans les groupes du febuxostat à raison de 80 mg, tandis qu'ils vont de 18 % à 26 % dans les groupes de l'allopurinol; dans deux des essais cliniques, le nombre d'abandons total dans les groupes du febuxostat est supérieur dans une proportion statistiquement significative à celui dans les groupes de l'allopurinol.
- La fréquence des interruptions de traitement pour cause d'accès de goutte est statistiquement plus élevée pour le febuxostat à la dose de 80 mg (4,9 %) que pour l'allopurinol (0,4 %) dans l'étude APEX, alors qu'il n'y a pas de différences statistiquement significatives sur ce plan entre les traitements dans les études FACT et CONFIRMS.
- La proportion de participants aux prises avec une éruption cutanée dans les groupes du febuxostat à la dose de 80 mg et dans les groupes de l'allopurinol est semblable dans les trois essais cliniques. De même, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le febuxostat à raison de 80 mg et l'allopurinol quant à la proportion de participants cessant le traitement en raison d'une éruption cutanée imputable au traitement dans les trois essais cliniques.
- Dans les trois essais cliniques, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le febuxostat à la dose de 80 mg et l'allopurinol quant à la proportion de participants aux prises avec un effet indésirable.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le febuxostat à la dose de 80 mg par jour et l'allopurinol à raison de 300 mg par jour dans le traitement de l'hyperuricémie chez des personnes atteintes de goutte. La modélisation prévoit trois états de santé : la phase intercritique au taux d'acide urique médian, l'accès de goutte à un certain taux d'acide urique et la mort. Les taux d'acide urique escomptés sont établis d'après les résultats des essais cliniques sur le febuxostat APEX, FACT et CONFIRMS. Dans la modélisation, la réponse est

constante : après la première année, chacun des groupes maintient le taux d'acide urique moyen durant la période modélisée. Les taux de probabilité annuels de l'accès de goutte correspondant aux taux d'acide urique sont conformes à la corrélation indiquée dans une source d'information publiée. De même, les taux d'utilisation des ressources sanitaires et les coefficients d'utilité des états de santé (destinés au calcul des années de vie pondérées par la qualité [QALY]) sont attribués en fonction des taux d'acide urique moyens. La modélisation du fabricant débouche sur le coût de 18 395 \$ la QALY pour le febuxostat comparativement à l'allopurinol. L'évaluation économique du fabricant n'est pas suffisamment étayée par de l'information sur la relation entre les taux d'acide urique sériques et l'accès de goutte et la qualité de vie. Les analyses de sensibilité effectuées par le fabricant révèlent que l'estimation du coût de la QALY est sensible à la variation des coefficients d'utilité; les rapports coût-utilité supplémentaires vont ainsi de 9 862 \$ à 64 652 \$. De plus, la corrélation entre ces paramètres ne trouve pas de confirmation dans les essais cliniques dont les résultats illustrent que, même si le febuxostat amène une réduction remarquable du taux d'acide urique par rapport à l'allopurinol, la qualité de vie (évaluée à l'aide du questionnaire sur la santé SF-36) est sensiblement la même quel que soit le traitement. Sans compter que les résultats des ECR peuvent être teintés d'un biais défavorable à l'égard de l'allopurinol du fait que la dose du médicament était fixe (pas d'adaptation posologique, ni de dose supérieure à 300 mg par jour).

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

Observations de groupes de patients :

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

- Les patients se préoccupent particulièrement de la douleur en phase aiguë de l'accès de goutte.
- Pour les patients, le febuxostat représente une solution de rechange préventive lorsque les traitements actuels sont contre-indiqués.

Autres sujets de discussion :

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

Membres du CCCEM présents :

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

Membres du CCCEM absents :

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

Conflits d'intérêts :

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

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

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