Commissione FDA vota per l'approvazione di febuxostat nel trattamento della gotta

Data 27 agosto 2009
Categoria metabolismo

La Commissione FDA che si occupa dei farmaci per le artriti ha votato per l'approvazione di febuxostat, un inibitore della xantina ossidasi, nella gotta.

Febuxostat è un inibitore non purinico della xantina ossidasi che rappresenta un'alternativa all'allopurinolo per la cura dellagotta.
L'allopurinolo presenta infatti effetti collaterali specie a carico della cute, e reazioni avverse a livello del sisetma emopoietico che ne limitano l'impiego. Raramente si riesce a tollerare dosi maggiori di 300 mg/die. Nei pazienti con insufficienza renale, l'aumento dell'uricemia è molto frequente, anche per l'uso di diuretici dell'ansa e purtropo questi pazienti devono ricevere dosi non elevate di allopurinolo poiché esso è escreto con le urine.

Nel 2005 uno studio aveva valutato l'effetto di febuxostat nel diminuire l'uricemia al di sotto di 6 mg/dL in confronto ad allopurinolo in pazienti con iperuricemia e gotta. Obiettivi secondari erano la riduzione dell'incidenza di attacchi gottosi e l'estensione dei tofi.

Furono arruolati 762 pazienti con gotta ed uricemia di almeno 8 mg/dL (480 µmol per litro) e randomizzati a febuxostat (80 mg o 120 mg) o allopurinolo (300 mg) una volta al dì per 52 settimane. Una profilassi delle riacutizzazioni di gotta con colchicina o naprossene fu effettuata durante le prime otto settimane di studio.

L'end point primario fu raggiunto nel 53% dei pazienti trattati con 80 mg di febuxostat, nel 62% di quelli trattati con 120 mg di febuxostat e nel 21% di quelli trattati con allopurinolo (P<0.001 per i confronti tra ciascun gruppo febuxostat e il gruppo allopurinolo).

L'incidenza globale degli attacchi gottosi durante il periodo dalla nona alla cinquantaduesima settimana tuttavia risultò simile nei vari gruppi: 64% dei pazienti trattati con 80 mg di febuxostat, 70% di quelli trattati con 120 mg di febuxostat, e 64% di quelli trattati con allopurinolo.

La riduzione media delle aree tofacee fu dell' 83% nei pazienti trattati con 80 mg di febuxostat e del 66% in quelli trattati con 120 mg di febuxostat, in confronto al 50% in quelli trattati con allopurinolo (P=0.08 per 80 mg di febuxostat vs. allopurinolo; P=0.16 per 120 mg di febuxostat vs. allopurinolo).

Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con la dose più alta di febuxostat rispetto a quelli trattati con la dose inferiore o con allopurinolo (P=0.003) interruppe lo studio. Quattro dei 507 pazienti complessivamente trattati con febuxostat (0,8%) decedettero vs nessuno dei 253 trattati con allopurinolo. Tutte le morti furono giudicate dai ricercatori (ancora ciechi rispetto al trattamento) non correlate con il trattamento.

Tuttavia la FDA non approvò il farmaco, chiedendo ulteriori studi. La Takeda ha prodotto un nuovo studio di fase 3, arruolando un numero di soggetti
superiore a quello della somma degli altri studi effettuati fino ad allora. In base ai risultati di tale studio parrebbe che i dubbi correlati con l'eccesso di mortalità in relazione al trattamento con febuxostat siano stati fugati. Per tali motivi la commissione della FDA che si occupa dei farmaci per l'artrite ha raccomandato l'approvazione del febuxostat per il trattamento della gotta.

Fonte FDA

Commento di Luca Puccetti

La gotta e l'iperuricemia sono condizioni frequentemente associate. Tuttavia molti soggetti presentano alti valori di acido urico nel siero senza avere attacchi di gotta e, per converso, esistono soggetti che anche per valori moderatamente elevati di uricemia presentano attacchi di gotta. La soglia di solubilità serica dell'acido urico è attorno ai 7 mg/dL. L'allopurinolo è il farmaco di riferimento per il trattamento dell'iperuricemia, ma risulta talora non tollerato specialmente nei soggetti anziani. L'intolleranza può variare da lievi reazioni cutanee fino a manifestazioni gravi che mettono a rischio la vita del paziente. Il disporre di un'alternativa all'allopurinolo rappresenta dunque uno strumento utile nel trattamento dell'iperuricemia e della gotta. Il febuxostat è un inibitore della xantina ossidasi che agisce con meccanismo diverso dall'allopurinolo. In precedenti lavori febuxostat era risultato efficace, tuttavia era stato segnalato un singolo caso di sindrome di Guillame Barré.

I dati derivanti dagli studi effettuati indicano che febuxostat alla dose di 80 mg/die è più efficace rispetto ad allopurinolo 300 mg/die nel ridurre l'uricemia, tuttavia non garantisce una diminuzione più spiccata degli attacchi gottosi o dei tofi.

Si conferma pertanto la possibile dicotomia tra andamento dell'uricemia e gotta clinica. In considerazione della scarsa tollerabilità della dose maggiore di febuxostat e delle morti di cui si temeva una qualche relazione con il trattamento, appare importante che tali timori non siano stati confermati dai risultati di uno studio di fase 3 più ampio. Tuttavia la sicurezza del farmaco dovrà essere testata su un numero ben maggiori di casi, prima di poterne confermare la sicurezza su vasta scala. Qualora il nuovo farmaco ottenga effettivamente il via libera dagli organi regolatori, comunque febuxostat, alla dose di 80 mg/die, rappresenterebbe un' alternativa nei casi in cui il paziente sia intollerante all'allopurinolo o nei quali non sia possibile somministrare i dosaggi necessari a controllare le complicanze dell'iperuricemia.

Attualmente in presenza di intolleranza all'allopurinolo infatti il paziente, a parte rari casi in cui è possibile effettuare una sorta di desensibilizzazione, può solo essere trattato con uricosurici, alcalinizzanti urinari e dieta.

Riferimentobibliografico

NEJM, 2005; 353:2450-2461.