

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZURAMPIC (lésinurad), uricosurique



Intérêt clinique faible, en association avec un inhibiteur de xanthine oxydase (IXO), dans l'hyperuricémie liée à la goutte en échec à un IXO mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ZURAMPIC a l'AMM en association à un IXO, chez l'adulte, pour le traitement complémentaire de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte (avec ou sans tophus) qui n'ont pas atteint les taux cibles d'acide urique avec une dose appropriée d'un IXO administré seul.
- En association à un IXO (allopurinol ou fébuxostat), il a démontré son efficacité par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients atteignant le taux cible d'uricémie après 6 mois de traitement.
- Il n'a pas démontré son efficacité en termes de réduction des crises de goutte.

Stratégie thérapeutique

- L'objectif de la prise en charge de la goutte est d'abaisser et maintenir le taux d'acide urique en-deçà du seuil de saturation pour l'urate de sodium ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$ ou à 60 mg/l). Les mesures hygiénodietétiques sont à privilégier ainsi que l'arrêt des médicaments hyperuricémiants, notamment diurétiques. Le traitement est associé à la correction des comorbidités et à la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hyperlipidémie, l'hypertension, l'hyperglycémie, l'obésité et le tabagisme.
- Le traitement de la crise fait appel à la colchicine et aux AINS. La marge thérapeutique de la colchicine est étroite et son emploi nécessite de nombreuses précautions d'emploi. Elle est contre-indiquée en particulier en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

En présence d'une hyperuricémie persistante et symptomatique, un traitement hypo-uricémiant peut être prescrit. Pendant les premiers mois de traitement, des crises peuvent survenir, ce qui nécessite une prophylaxie par AINS ou colchicine (3 à 6 mois, voire plus longtemps en cas de tophus).

L'allopurinol (IXO), est le traitement de référence de l'hyperuricémie chronique. Sa posologie doit être ajustée à l'âge, l'état rénal et la tolérance.

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 en l'absence d'antécédent de lithiase urinaire. Cependant l'accès à ces médicaments est très limité (disponibles via importation ou autorisation temporaire d'utilisation nominative).

Le fébuxostat (ADENURIC), IXO, peut être une alternative à l'allopurinol en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire, toutefois, son utilisation nécessite des précautions d'emploi notamment en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Il est associé à un risque de réactions d'hypersensibilité graves. Par conséquent, ADENURIC est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique qu'en présence de tophus.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

ZURAMPIC est un traitement de seconde intention qui doit être utilisé uniquement en association à un IXO, chez les adultes atteints de goutte (avec ou sans tophus) qui n'ont pas atteint les taux cibles d'uricémie avec une dose appropriée de l'IXO administré seul.

Données cliniques

- Le lésinurad 200 mg/j a été évalué, en association à un IXO, dans 3 études de phase III randomisées en double aveugle d'une durée de 6 mois versus placebo chez des adultes atteints d'hyperuricémie. Le critère de jugement principal de ces études était le pourcentage de patients atteignant une valeur cible de l'uricémie (< 6 mg/dl dans les études CLEAR 1 et 2 et < 5 mg/dl dans l'étude CRYSTAL) après 6 mois de traitement. Dans les études CLEAR 1 et CLEAR 2, les patients étaient en échec à l'allopurinol avec une uricémie $\geq 6,0$ mg/dl à J-7 et au moins 2 crises de goutte au cours des 12 mois précédant l'étude. Dans l'étude CRYSTAL, les patients étaient en échec à l'allopurinol ou au fébuxostat avec une uricémie $\geq 6,0$ mg/dl à la visite de sélection ou avaient une uricémie ≥ 8 mg/dl en l'absence de traitement hypo-uricémiant et au moins un tophus mesurable au niveau des mains/poignets et/ou chevilles, mesurant ≥ 5 mm et ≤ 20 mm sur le diamètre le plus long. Le lésinurad et le placebo ont été administrés en association à l'allopurinol (300 à 800 ou 900 mg/jour) dans les études CLEAR 1 et 2 et au fébuxostat (80 mg/jour) dans l'étude CRYSTAL. Le pourcentage de patients ayant atteint l'uricémie cible < 6 mg/dl au 6^{ème} mois a été plus important dans le groupe lésinurad 200 mg + allopurinol que dans le groupe placebo + allopurinol (54,2 % versus 27,9 % dans CLEAR 1 et 55,4 % versus 23,3 % dans CLEAR 2 ; $p < 0,0001$). Dans l'étude CRYSTAL, un tiers des patients n'avaient pas été traités par un IXO ; aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le pourcentage de patients ayant atteint l'uricémie cible < 5 mg/dl au 6^{ème} mois de traitement entre le groupe lésinurad 200 mg + fébuxostat (56,6 %) et le groupe placebo + fébuxostat (46,8 %). Le lésinurad n'a pas montré sa supériorité sur les critères de jugement secondaires, notamment sur la survenue de crises de goutte, ce qui ne permet pas de conforter les résultats en termes de réduction de l'uricémie. Dans l'étude CRYSTAL, le fébuxostat n'a pas été utilisé à une dose optimale. On ne dispose pas de donnée à 12 mois, au-delà de la période à risque de crises de goutte en début de traitement par IXO.
- Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les études de phase III ont été : infections respiratoires hautes, grippe, arthralgie, dorsalgie, hypertension, céphalées, diarrhée, hypercréatininémie (généralement transitoire). La majorité des événements indésirables ont été légers à modérés.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZURAMPIC est faible.
- ZURAMPIC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à la stratégie thérapeutique du traitement de la goutte sévère en échec à un IXO.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 4 avril 2018 (CT-16642)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »