



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 avril 2018

Date d'examen par la Commission : 21 mars 2018

lésinurad

ZURAMPIC 200 mg, comprimé pelliculé

B/30 comprimés (CIP : 34009 300 489 2 4)

Laboratoire GRÜNENTHAL

Code ATC	M04AB05 (uricosurique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ZURAMPIC, en association avec un IXO¹, est indiqué chez les adultes 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 sérique avec une dose appropriée d'un IXO administré seul. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

¹ IXO : inhibiteur de xanthine oxydase

SMR	Faible
ASMR	La supériorité du léstinurad, en association à l'allopurinol, par rapport au placebo sur le pourcentage de patients atteignant une uricémie cible < 6 mg/dl au 6^{ème} mois de traitement, critère biologique, a été démontrée. Cependant, compte tenu : - de l'absence de démonstration d'un impact clinique sur les crises de goutte, - de la difficulté d'apprécier la quantité d'effet à long terme, - de la faible proportion de patients ayant une uricémie très élevée > 8 mg/dl dans les études CLEAR 1 et 2 (en association avec l'allopurinol), - de la proportion importante de patients naïfs d'IXO dans l'étude CRYSTAL (en association en fébuxostat) et l'absence de démonstration d'un d'impact sur le pourcentage de patients atteignant une uricémie cible < 5 mg/dl au 6^{ème} mois de traitement, - du profil de tolérance de ce médicament marqué par un risque cardiovasculaire or les patients atteints d'hyperuricémie ont fréquemment des comorbidités cardiovasculaires, ZURAMPIC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à la stratégie thérapeutique du traitement de la goutte sévère en échec d'un IXO.
ISP	ZURAMPIC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	18/02/2016 (procédure centralisée) <u>Plan de gestion des risques</u> : il comporte la réalisation d'une étude observationnelle de tolérance pour évaluer le risque cardiovasculaire, principalement chez les patients ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	M M04 M04A M04AB M04AB06	Muscle et squelette Antigoutteux Médicaments antigoutteux Uricosuriques lésinurad

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription sur les listes de médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités pour la spécialité ZURAMPIC 200 mg (lésinurad), comprimé pelliculé.

Le lésinurad est un inhibiteur sélectif de la réabsorption de l'acide urique, qui inhibe le transporteur d'urate (URAT)-1, responsable de la majorité de la réabsorption de l'acide urique par le rein. En inhibant URAT1, le lésinurad augmente l'excrétion de l'acide urique et diminue l'uricémie (sUA). Le lésinurad inhibe également le transporteur d'anions organiques (OAT)-4, un transporteur d'acide urique impliqué dans l'hyperuricémie induite par les diurétiques.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ZURAMPIC, en association avec un IXO, est indiqué chez les adultes 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 sérique avec une dose appropriée d'un IXO administré seul. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de ZURAMPIC est de 200 mg une fois par jour le matin. Il s'agit également de la posologie maximale (voir rubrique 4.4²).

Les comprimés de ZURAMPIC doivent être pris en même temps que la dose matinale d'un IXO, à savoir, l'allopurinol ou le fébuxostat. La dose minimale recommandée d'allopurinol est de 300 mg, ou de 200 mg pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la

² Du RCP

créatinine [ClCr] de 30–59 ml/min). Si le traitement par IXO est interrompu, l'administration de ZURAMPIC doit également être interrompue.

Les patients doivent être informés que le non-respect de ces instructions peut accroître le risque d'événements rénaux (voir rubrique 4.4²).

Les patients doivent être informés de rester bien hydratés (par exemple, 2 litres de liquide par jour).

Le taux cible d'uricémie est inférieur à 6 mg/dl (360 µmol/L). Chez les patients avec des tophi ou des symptômes persistants, le taux cible est inférieur à 5 mg/dl (300 µmol/L). Le dosage du taux cible d'uricémie peut être effectué dès 4 semaines après le début du traitement par ZURAMPIC.

Une prophylaxie de la crise de goutte par la colchicine ou par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est recommandée pendant au moins 5 mois au début du traitement (voir rubrique 4.4²).

POPULATIONS PARTICULIERES

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'âge (voir rubrique 5.2²) ; toutefois, les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée (voir les recommandations posologiques en cas d'insuffisance rénale). L'expérience chez les patients très âgés (≥ 75 ans) est limitée (voir rubrique 4.4²).

Insuffisance rénale

ZURAMPIC ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min), une insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous dialyse (voir rubriques 4.3 et 4.4²). Compte tenu de son mécanisme d'action, ZURAMPIC pourrait ne pas être efficace chez ces patients (voir rubrique 5.1²). ZURAMPIC ne doit pas être instauré chez les patients transplantés rénaux.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr de 30- 89 ml/min) (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2²). ZURAMPIC doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une ClCr de 30 à moins de 45 ml/min (voir rubrique 4.4²).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2²). ZURAMPIC n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ZURAMPIC chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

La goutte est une maladie inflammatoire progressive chronique grave, caractérisée par une hyperuricémie entraînant à terme l'accumulation de cristaux d'acide urique. C'est l'arthrite inflammatoire la plus courante. Sa prévalence a été estimée à 0,9 % chez des sujets âgés d'au moins 18 ans, elle augmente avec l'âge et est plus élevée chez les hommes que chez les femmes³.

L'histoire naturelle de la goutte est classiquement décrite en trois périodes évoluant sur plusieurs années :

- hyperuricémie asymptomatique,

³ Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo RM, Lioté F, et al. Prevalence of gout in the adult population of France. Arthritis care & research. 2016;68(2):261-6.

- crises de goutte séparées par des périodes asymptomatiques,
- arthropathie goutteuse chronique.

Chez la plupart des patients ayant une goutte, l'hypo-excrétion rénale de l'acide urique est le mécanisme principal expliquant la survenue de l'hyperuricémie. L'accumulation d'acide urique à des concentrations supérieures à son point de saturation de 6,8 mg/dl aboutit à la formation de cristaux d'urate monosodique⁴.

La crise débute en touchant une articulation, le plus souvent la première articulation métatarso-phalangienne et peut s'étendre à toutes les articulations, y compris les membres supérieurs.

Les manifestations cliniques de la goutte comprennent les tophi, l'arthrite chronique ou aiguë, l'urolithiase, la maladie rénale, et la cellulite^{5,6}. En l'absence d'instauration d'un traitement hypo-uricémiant, la maladie peut progresser vers une arthropathie goutteuse destructive poly-articulaire chronique s'accompagnant de déformations articulaires et de l'apparition de tophi. Ces tophi sont habituellement localisés au niveau de l'hélix, des olécranes, du tendon d'Achille, des pieds et des mains, de la région des genoux et des bourses pré-rotuliennes. Parfois, la peau associée aux / à proximité des tophi peut s'ulcérer et il peut s'en échapper une substance d'un blanc crayeux composée de cristaux d'urate monosodique^{7,8}.

Les crises de goutte peuvent être déclenchées par certains facteurs, tels que l'alcool, la consommation de viande ou de fruits de mer, le jeûne, une blessure, une intervention chirurgicale, une infection aiguë, la prise de diurétiques ou l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant, non associé à un traitement préventif des crises de goutte^{9,10,11}.

En plus de l'invalidité physique principale associée à la polyarthropathie chronique, les patients qui ne reçoivent pas un traitement adéquat sont exposés à un plus grand risque de comorbidités et de complications liées à l'accumulation de cristaux d'urate monosodique dans les organes, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement ou une insuffisance de l'organe atteint (diabète, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, coronopathie, hypertension accident vasculaire cérébral). En conséquence, la goutte est associée à de nombreuses comorbidités^{12,13}.

La réduction du taux d'acide urique en-dessous du niveau de saturation permet d'éviter la formation de nouveaux cristaux et favorise la dissolution des cristaux existants. L'objectif de la prise en charge de la goutte est d'abaisser constamment et suffisamment les taux d'acide urique de manière à améliorer durablement les signes et les symptômes de la goutte.

Les mesures hygiénodététiques sont à privilégier pour ramener l'uricémie en deçà du seuil de saturation pour l'urate de sodium, c'est-à-dire inférieur ou égal à 360 µmol/l ou à 60 mg/l ainsi que l'arrêt des médicaments hyperuricémiants (notamment diurétiques).

Le traitement est associé à la correction des comorbidités et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hyperlipidémie, l'hypertension, l'hyperglycémie, l'obésité et le tabagisme.

⁴ Pascual E, Andrés M, Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution? *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72:635-7.

⁵ Emad Y, Ragab Y, El-Shaarawy N, Rasker J. Olecranon bursitis as initial presentation of gout in asymptomatic normouricemic patients. *The Egyptian Rheumatologist* 2014;36(1):47-50.

⁶ Grassi W, De Angelis R. Clinical features of gout. *Reumatismo* 2011;63(4):238-45.

⁷ Richette P, Bardin T. Gout. *The Lancet* 2010;375:318-28.

⁸ Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, Basile J, Bass L, Cole B, et al. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgraduate medicine* 2011;123:3-36.

⁹ Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis research & therapy* 2006;8:1

¹⁰ Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *The Lancet* 2004;363:1277-81.

¹¹ Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2014;40:155-75.

¹² Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Annals of the rheumatic diseases* 2008 Jul;67:960-6.

¹³ Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *The American journal of medicine* 2012;125:679-87.

Le traitement de la crise fait appel à la colchicine et aux AINS. La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des micro-cristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate). Sa marge thérapeutique est étroite et son emploi nécessite de nombreuses précautions et contre-indications, en particulier en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

Un traitement hypo-uricémiant est indiqué chez les patients ayant des accès répétés, une arthropathie, des tophus, ou des lésions radiographiques, ce qui définit la goutte sévère. Des crises peuvent survenir pendant les premiers mois suivant la mise en œuvre d'un traitement hypo-uricémiant. Leur prévention repose sur une prophylaxie associée (3 à 6 mois, voire plus longtemps en cas de tophus) par AINS ou colchicine.

L'allopurinol (ZYLORIC) est le traitement de référence de l'hyperuricémie chronique. C'est un inhibiteur de la xanthine oxydase (IXO), enzyme intervenant dans la synthèse de l'acide urique. Sa posologie doit être ajustée à l'uricémie cible ($< 360 \mu\text{mol/l}$ ou 60 mg/l) selon l'âge, l'état rénal et la tolérance. La posologie doit particulièrement être adaptée à la clairance de la créatinine afin de limiter son accumulation et celle de son métabolite, l'oxypurinol, et ainsi prévenir la survenue d'un effet indésirable rare mais très grave, le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Le fébuxostat (ADENURIC) est un IXO dont l'efficacité est supérieure à celle de l'allopurinol pour la réduction de l'uricémie. Il peut être une alternative à l'allopurinol chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/mn) à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min). L'efficacité et la tolérance du fébuxostat n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale sévère.

Contrairement à l'allopurinol, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Le fébuxostat n'est pas recommandé en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. On ne dispose pas de donnée chez les patients ayant reçu une greffe d'organe, ni chez ceux ayant une lithiase urique. Les données issues de l'expérience post-commercialisation d'ADENURIC ont mis en lumière des réactions d'hypersensibilité graves. Il n'est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique que dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).

Les agents uricosuriques (probénécide, benzbromarone), sont des traitements de seconde intention en cas d'échec ou d'intolérance à l'allopurinol, après vérification d'une uricosurie normale et de l'absence d'antécédent de lithiase urinaire. La posologie maximale du probénécide est limitée en raison d'un risque de convulsions au-delà de 2 g/j . Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale.

Cependant l'accès à ces médicaments est très limité. En effet, le probénécide (BENEMIDE) n'est plus commercialisé en France depuis 2016 et est disponible uniquement à titre transitoire et exceptionnel via une importation d'Allemagne et réservé à la rétrocession hospitalière. La benzbromarone a été retirée du marché en France en 2003 en raison de ses effets indésirables hépatiques et est disponible uniquement sous ATU nominative.

Par conséquent, du fait de la persistance d'hyperuricémies malgré les mesures hygiéno-diététiques et un traitement par IXO, de l'accès limité aux alternatives (probénécide et benzbromarone) en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance des IXO, des problèmes de tolérance liés à ces médicaments et leurs contre-indications, le besoin médical dans le traitement de l'hyperuricémie chronique n'est pas couvert.

05.2 Médicaments

Il n'existe pas d'autres médicaments ayant une indication en association à un IXO en cas de réponse insuffisante à un IXO en monothérapie.

Il existe des médicaments de seconde intention en cas d'échec ou d'intolérance à un IXO, cependant leur accès est limité :

- **BENEMIDE (probénécide)** : retiré du marché en France en juillet 2016, le probénécide (PROBENECIDE BIOKANOL) mis à disposition par le laboratoire Inresa peut uniquement être importé d'Allemagne à titre exceptionnel et transitoire. Il est réservé à la rétrocession hospitalière. Son indication est le « traitement de toutes les formes d'hyperuricémie, y compris leurs complications cliniques (ex. goutte), quand le taux d'acide urique sérique est supérieur ou égal à 8,5 mg/100 ml, si ce taux ne peut pas être contrôlé par un régime alimentaire à l'exclusion de :
 - lésions rénales dues à l'acide urique (néphropathie uricémique)
 - calculs rénaux d'acide urique (lithiase urique)
 - maladies métaboliques héréditaires (hyperuricémie primitive) qui provoquent une surproduction d'acide urique
 - hyperuricémie secondaire à un traitement médicamenteux ou à une radiothérapie d'une tumeur. »
- **DESURIC (benzbromarone)** : retiré du marché en France en 2003 en raison de ses effets indésirables hépatiques, mais il est disponible sous ATU nominative ; son usage est réservé à des situations particulières du fait de sa mauvaise tolérance hépatique. Il était initialement indiqué pour le traitement de la goutte tophacée ou non, en l'absence d'une hyperuraturie et pour une hyperuricémie symptomatique primitive ou secondaire, sans insuffisance rénale modérée ou sévère.

05.3 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Du fait de leur mauvaise tolérance, de leur utilisation réservée à des cas particuliers exceptionnels voire transitoire et d'un accès limité à ces médicaments par voie dérogatoire, ces médicaments ne peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents, par conséquent, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent en cas de réponse insuffisante à un IXO.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètre (indications) et conditions particulière(s)
Autriche	Évaluation en cours (soumise le 23 juin 2017)	Le léstinurad, en association à un IXO, est indiqué pour le traitement adjuvant de l'hyperuricémie chez des patients adultes souffrant de goutte (avec ou sans tophus) qui n'ont pas atteint les taux cibles d'uricémie avec une dose adéquate de IXO en monothérapie.
Belgique	Évaluation en cours (soumis le 22 août 2017)	Même indication que ci-dessus
Italie	Oui (janvier 2018)	Même indication que ci-dessus
Pays-Bas	Évaluation en cours (soumis le 26 juillet 2017)	Même indication que ci-dessus
Portugal	Évaluation en cours (soumise le 02 mai 2017)	Même indication que ci-dessus
Royaume-Uni	Évaluation en cours (débutée le 8 avril 2016)	Même indication que ci-dessus
Suisse	Évaluation en cours (soumise le 24 avril 2017)	Le léstinurad, en association à l'allopurinol, est indiqué pour le traitement adjuvant de l'hyperuricémie chez des patients adultes souffrant de goutte (avec ou sans tophus) qui n'ont pas atteint les taux cibles d'uricémie avec une dose adéquate d'allopurinol en monothérapie.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 3 études cliniques comparatives, randomisées en double aveugle :

- études CLEAR 1 et CLEAR 2 ayant comparé, **en association à l'allopurinol**, le léstinurad 200 mg et 400 mg (hors AMM) au placebo chez des patients atteints de goutte en échec à l'allopurinol ;
- étude CRYSTAL ayant comparé, **en association au fébuxostat**, le léstinurad 200 mg et 400 mg (hors AMM) au placebo chez des patients atteints de goutte tophacée ;

et les phases d'extensions ouvertes de ces études :

- étude RDEA594-306 dans laquelle ont été inclus les patients ayant terminé la phase en double aveugle des études CLEAR 1 et 2 et qui recevaient activement et toléraient le médicament alloué et l'allopurinol à la visite du 12^{ème} mois.
- étude RDEA594-307 dans laquelle ont été inclus les patients ayant terminé la phase en double aveugle de l'étude CRYSTAL et qui recevaient activement et toléraient le traitement alloué et le fébuxostat à la visite du 12^{ème} mois.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes en association à l'allopurinol

7.1.1.1 Etudes CLEAR 1 et CLEAR 2

Référence	Etude CLEAR 1	Etude CLEAR 2
Objectif principal	Evaluer l'efficacité du lésinurad en association à l'allopurinol au 6 ^e mois, comparativement à un placebo associé à l'allopurinol.	
Méthode	Etudes de Phase III de supériorité, multicentriques, randomisées, en double aveugle, comparatives <i>versus</i> placebo.	
Durée de l'étude	Février 2012 à novembre 2014.	Décembre 2011 à juillet 2014.
Déroulement de l'étude	L'étude a comporté 3 périodes : • <u>Période de sélection de 28 jours</u> : Les patients devaient être sous traitement stable par allopurinol comme unique traitement hypo-uricémiant de la goutte pendant au moins 8 semaines avant la visite de sélection (J-28). Les patients éligibles pour l'étude devaient avoir une uricémie $\geq 6,5$ mg/dl à la visite de sélection et $\geq 6,0$ mg/dl à la visite de J-7 sous traitement par allopurinol. - Les patients éligibles à l'étude lors de la visite de sélection poursuivaient le traitement par allopurinol et prenaient un traitement prophylactique des crises de goutte pendant 14 jours avant la randomisation. • <u>Période de traitement</u> : 12 mois + suivi jusqu'à 3,5 mois. • <u>Période de suivi</u> : Les patients qui avaient terminé la phase en double aveugle des deux études pouvaient être inclus dans une étude d'extension avec le lésinurad en association à l'allopurinol (étude 306). † Dose d'allopurinol de 300 mg/jour à 800 mg/jour dans CLEAR 1 ou 800 à 900 mg/jour dans CLEAR 2 selon l'indication locale. La posologie d'allopurinol minimale autorisée pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée était de 200 mg/jour.	
Critères d'inclusion	• Adultes âgés de 18 à 85 ans • Diagnostic de goutte conformément aux critères de l'<i>American Rheumatism Association</i> pour la classification de l'arthrite aiguë de la goutte primaire. • Traitement stable par allopurinol comme unique traitement hypo-uricémiant de la goutte pendant au moins 8 semaines avant la visite de sélection (300 mg/jour à 800 ou 900 mg/jour selon l'indication locale). • Uricémie $\geq 6,5$ mg/dl à la visite de sélection (J-14) et $\geq 6,0$ mg/dl à la visite de J -7. • ≥ 2 crises de goutte au cours des 12 mois précédents.	

Référence	Etude CLEAR 1	Etude CLEAR 2
Critères de non inclusion	• Crise de goutte aiguë non résolue ≥ 7 jours avant la visite d'inclusion. • Hypersensibilité ou allergie avérée à l'allopurinol. • Traitement par tout médicament hypo-uricémiant autorisé indiqué pour le traitement de la goutte, autre que l'allopurinol (par exemple, un autre IXO ou agent uricosurique) dans les 8 semaines précédant la visite de sélection. • Clairance estimée de la créatinine < 30 ml/min calculée par la formule de Cockcroft-Gault. • Consommation de plus de 14 boissons alcoolisées par semaine (1 boisson = 150 ml de vin, 360 ml de bière ou 45 ml de spiritueux). • Antécédents/suspicion de toxicomanie dans les 5 dernières années. • Grossesse ou allaitement.	
Groupes de traitement[†]	En association à l'allopurinol 300 à 800 mg/j : • Lésinurad 200 mg/j (AMM) • Lésinurad 400 mg/j (hors AMM) • Placebo	En association à l'allopurinol 300 mg/j à 800 ou 900 mg/j en fonction de l'indication locale : • Lésinurad 200 mg/j (AMM) • Lésinurad 400 mg/j (hors AMM) • Placebo
Traitements associés	En plus du lésinurad/placebo + allopurinol, tous les patients ont reçu un traitement prophylactique des crises de goutte à base de colchicine 0,5 mg ou 0,6 mg, selon ce qui était disponible. Des AINS, dont des inhibiteurs sélectifs de la Cox-2, pouvaient être utilisés chez les patients intolérants à la colchicine ou chez lesquels celle-ci était contre-indiquée. Une protection gastrique au moyen d'un IPP devait être envisagée pour les patients qui recevaient un AINS, selon les recommandations locales. Un traitement préventif des crises de goutte a été instauré pendant la période de pré-inclusion (Jour J -14) en même temps que l'instauration de l'allopurinol fourni par le promoteur, et a été poursuivi jusqu'au 5^e mois, sauf si les patients devenaient intolérants à ce traitement ou en cas d'apparition d'effets toxiques. Si un patient avait une crise de goutte aiguë, le traitement était poursuivi sans interruption. Les options de traitement de la crise étaient les suivantes : - Colchicine. - Un AINS pouvait être ajouté ou la dose pouvait être augmentée. - Une infiltration stéroïdienne intra-articulaire d'acétate de méthylprednisolone 5-40 mg ou équivalent. - Stéroïdes administrés par voie orale pendant une période pouvant aller jusqu'à 7 jours.	
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant atteint l'uricémie cible $< 6,0$ mg/dl au 6^{ème} mois.	
Principaux critères de jugement secondaires	• Taux moyen de crises de goutte nécessitant un traitement de la fin du 6^e mois à la fin du 12^e mois. • Pourcentage de patients avec ≥ 1 tophus cible à l'inclusion ayant une résolution complète de ≥ 1 tophus cible au 12^e mois.	
Calcul du nombre de patients nécessaire	600 sujets planifiés par essai. Puissance de plus de 90 % pour détecter une différence sur le critère principal (test de Fischer bilatéral à 2,5 % ajusté sur la multiplication des tests pour chaque comparaison). Hypothèses : uricémie < 6 mg/dl = 30 % sous allopurinol + placebo vs au moins 48 % sous lésinurad + allopurinol.	
Analyses statistiques	Randomisation 1 :1 :1. Données analysées en intention de traiter. <u>Gestion de l'inflation du risque α :</u> - Correction de Bonferroni ($\alpha = 0,025$) sur le critère principal et tests successifs sur les critères secondaires clés en raison des 3 groupes et des 2 doses testées. - En cas de rejet de l'hypothèse nulle sur le critère principal pour les deux doses à 0,025, critères secondaires clés testés dans un ordre prédéfini avec un risque α à 0,05. - Ordre des tests pour les critères secondaires clés : l'association avec la dose de 400 mg (hors AMM) vs placebo puis avec la dose 200 mg (AMM) vs placebo. - Arrêt des tests sur les critères secondaires dès l'obtention d'un échec de rejet de l'hypothèse nulle. - Si l'un des tests sur les critères principaux était significatif pour l'une des doses, les tests sur	

Référence	Etude CLEAR 1	Etude CLEAR 2
	les critères secondaires étaient évalués à 2,5 % pour la dose concernée. - Tests bilatéraux à 5 %. <u>Gestion des données manquantes :</u> - Méthode principale en « imputation non répondeur » : patient considéré comme non répondeur en cas d'absence de l'information au point d'évaluation (INR) ; - Analyse de sensibilité utilisant la méthode de la dernière valeur disponible (LOCF) en cas de données manquantes.	

Résultats de l'étude CLEAR 1:

► Effectifs

Un total de 607 patients a été inclus dans l'étude, parmi lesquels 603 ont effectivement reçu au moins une dose de traitement (population ITT, 201 patients dans chaque groupe).

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été comparable dans les trois groupes (25 %), principalement pour non-observance/déviations au protocole (9 %), perdus de vue (6,5 % dans le groupe léstinurad 400 mg, 8,0 % dans le groupe léstinurad 400 mg et 4,5 % dans le groupe placebo), retrait du consentement (5,1 %) et événement indésirable (3,3 %).

► Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes de traitement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 52 ans, très majoritairement des hommes (94 %). Ils avaient une goutte depuis 12 ans en moyenne avec présence de tophi pour 9 % d'entre eux. Le nombre moyen de tophi cibles à l'inclusion était 1,9. Le nombre moyen de crise de goutte au cours des 12 mois précédant l'étude était de 4,8 (médiane : 4,0).

Les comorbidités et antécédents cardiovasculaires étaient rapportés par 79,8 % des patients inclus. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (67,2 %), l'hyperlipidémie (49,6 %), le diabète (19,4 %) et les calculs rénaux (13,3 %).

L'uricémie moyenne à l'inclusion était de 6,94 mg/dl avec la répartition des patients en fonction du niveau d'uricémie suivante :

- < 6 mg/dl : 18,6 %
- 6,0 - < 7,0 mg/dl : 38,1 %
- 7,0 - < 8,0 mg/dl : 25,9 %
- 8,0 - < 10,0 mg/dl : 15,1 %
- ≥ 10 mg/dl : 2,3 %.

La dose moyenne journalière d'allopurinol à l'inclusion était de 306,6 mg/jour ± 59,6 mg/jour, 4,8 % des patients avaient une dose < 300 mg/jour, 90,5 % avaient une dose de 300 mg/jour et 4,6 % une dose > 300 mg (3,2 % avaient une dose ≥ 600 mg).

► Critère de jugement principal

Le pourcentage de patients ayant atteint l'uricémie cible < 6,0 mg/dl au 6^{ème} mois de traitement a été plus important dans le groupe léstinurad 200 mg + allopurinol (54,2 %) que dans le groupe allopurinol + placebo (27,9 %), soit une différence de 26,3 % (p < 0,0001 inférieur au seuil de 0,025 pré-spécifié), population ITT). La significativité avait également été atteinte avec la dose de léstinurad 400 mg avec un seuil de significativité pour un p = 0,025, permettant l'analyse du critère de jugement principal pour la dose de léstinurad 200 mg.

► Principaux critères de jugement secondaires

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes léstinurad 400 mg (hors AMM) et placebo sur le nombre de crises de gouttes nécessitant un traitement entre la fin du 6^{ème} mois de traitement et la fin du 12^{ème} mois, premier critère de jugement secondaire testé dans l'analyse hiérarchique. Par conséquent, l'analyse des deux critères de jugement principaux pour la dose de léstinurad 200 mg n'a pu être faite.

Résultats de l'étude CLEAR 2 :

► Effectifs

Un total de 611 patients a été inclus dans l'étude, parmi lesquels 610 ont effectivement reçu une dose de traitement (population ITT) dont :

- 204 patients dans le groupe lésinurad 200 mg
- 200 patients dans le groupe lésinurad 400 mg
- 206 patients dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 22,8 %, principalement pour retrait du consentement (6,6 %), non observance/déviations au protocole (5,7 %), événement indésirable (2,0 % dans le groupe lésinurad 200 mg, 6,0 % dans le groupe lésinurad 400 mg et 4,4 % dans le groupe placebo) et perdu de vue (2,5 % dans le groupe lésinurad 200 mg, 3,5 % dans le groupe lésinurad 400 mg et 5,3 % dans le groupe placebo).

► Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 51 ans, très majoritairement des hommes (97 %). Ils avaient une goutte depuis 11,5 ans en moyenne avec présence de tophi pour 23,6 % d'entre eux. Le nombre moyen de tophi cibles à l'inclusion était 2,2. Le nombre moyen de crise de goutte au cours des 12 mois précédant l'étude était de 6,2 (médiane : 4 ,0).

Les comorbidités et antécédents cardiovasculaires étaient rapportés par 78,4 % des patients inclus. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'hypertension (64,4 %), l'hyperlipidémie (41,8 %), le diabète (13,9 %) et les calculs rénaux (11,3 %).

L'uricémie moyenne à l'inclusion était de 6,90 mg/dl avec la répartition des patients en fonction du niveau d'uricémie suivante :

- < 6 mg/dl : 19,0 %
- 6,0 - < 7,0 mg/dl : 40,7 %
- 7,0 - < 8,0 mg/dl : 22,8 %
- 8,0 - <10,0 mg/dl : 15,2 %
- ≥ 10 mg/dl : 2,3 %.

La dose moyenne journalière d'allopurinol à l'inclusion était $312,3 \pm 75,08$ mg/jour, 6,6 % des patients avaient une dose < 300 mg/jour, 84,1 % avaient une dose de 300 mg/jour et 9,3 % une dose > 300 mg (3,4 % avaient une dose ≥ 600 mg).

► Critère de jugement principal

Le pourcentage de patients ayant atteint l'uricémie cible < 6,0 mg/dl au 6^{ème} mois de traitement a été plus important dans le groupe lésinurad 200 mg + allopurinol (55,4 %) que dans le groupe placebo + allopurinol (23,3 %), soit une différence de 32,1 % ($p < 0,0001$ inférieur au seuil de 0,025 pré-spécifié, population ITT).

La significativité avait également été atteinte avec la dose de lésinurad 400 mg avec un seuil de significativité pour un $p = 0,025$, permettant l'analyse du critère de jugement principal pour la dose de lésinurad 200 mg.

► Critères de jugement secondaires

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes lésinurad 400 mg + allopurinol et placebo + allopurinol sur le nombre de crises de gouttes nécessitant un traitement entre la fin du 6^{ème} mois et la fin du 12^{ème} mois de traitement, premier critère de jugement secondaire testé dans l'analyse hiérarchique. Par conséquent, l'analyse des deux critères de jugement principaux pour la dose de lésinurad 200 mg n'a pu être faite.

7.1.1.2 Phase d'extension des études CLEAR 1 et 2 (étude 306)

Tous les patients ayant terminé les études CLEAR 1 et 2 pouvaient être inclus dans la phase d'extension ouverte (52 mois de suivi) dans laquelle les patients sous lésinurad poursuivaient leur

traitement par lésinurad à même dose (200 ou 400 mg). Les patients sous placebo pendant les études CLEAR 1 et 2 ont été randomisés en double aveugle pour recevoir le lésinurad à la dose de 200 mg ou de 400 mg associé à l'allopurinol. L'allopurinol a été administré à la même dose qu'au cours des études CLEAR 1 et 2. L'aveugle a été levé après le 12^{ème} mois de traitement.

Dans cette phase d'extension, le critère principal de jugement était le nombre de crises de goutte nécessitant un traitement malgré le traitement prophylactique (entre la fin du 2^{ème} mois et la fin du 12^{ème} mois de l'étude d'extension). Une crise de goutte nécessitant un traitement était définie comme une crise ayant nécessité un traitement spécifié dans le protocole et enregistré avec une indication de « Traitement des crises de goutte », le traitement ayant été débuté dans les 3 jours avant le début ou les 3 jours après la fin de la crise de goutte.

Le nombre de patients inclus dans la phase d'extension et ayant reçu le lésinurad 200 mg + l'allopurinol a été de 360 : 121 patients précédemment traités par placebo (groupe CROSS) et 239 poursuivant leur traitement par lésinurad 200 mg + allopurinol (groupe CONT).

Le nombre moyen de crises de goutte nécessitant un traitement sur la période de 10 mois considérée a été $0,8 \pm 1,85$ chez les patients traités par lésinurad 200 mg + allopurinol ($0,9 \pm 2,26$ dans le groupe CROSS et $0,7 \pm 1,61$ dans le groupe CONT).

Le pourcentage de patients ayant ≥ 1 tophus cible à l'inclusion dans CLEAR 1 ou CLEAR 2 et ayant une résolution totale de ≥ 1 tophus cible au cours des 12 mois de la phase d'extension (principal critère de jugement secondaire) a été de 44,4 % chez les patients traités par lésinurad 200 mg + allopurinol (45,5 % dans le groupe CROSS et 48,8 % dans le groupe CONT).

Par ailleurs, les résultats suggèrent le maintien dans le groupe CONT de l'efficacité du lésinurad 200 mg en association à l'allopurinol en termes de pourcentage de patients atteignant l'uricémie cible < 6 mg/dl au cours de l'étude d'extension : 62,2 % à 68,6 % au cours des études CLEAR 1 et 2 et 61,5 % à 68,7 % au cours de l'étude d'extension.

Du fait de la méthodologie peu robuste de cette phase d'extension sans comparaison au placebo, ces données doivent être considérées à titre exploratoire.

7.1.3 Etudes en association au fébuxostat

7.1.3.1 Etude CRYSTAL

Référence	Etude CRYSTAL
Objectifs	Evaluer l'efficacité du lésinurad associé au fébuxostat au 6 ^e mois comparativement à l'association placebo + fébuxostat.
Méthode	Etude de Phase III comparative versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle.
Durée de l'étude	Février 2012 à avril 2014.
Critères d'inclusion	• Adultes âgés de 18 à 85 ans • Diagnostic de goutte selon les critères de l'ARA pour la classification de l'arthrite aiguë ou de la goutte primaire • Uricémie ≥ 6 mg/dl ($\geq 0,36$ mmol/L) à la visite de screening (J-21) sous dose appropriée d'allopurinol ou de fébuxostat ou ≥ 8 mg/dl ($\geq 0,48$ mmol/L) chez les patients sans traitement hypouricémiant • ≥ 1 tophus mesurable au niveau des mains/poignets et/ou des pieds/chevilles, mesurant ≥ 5 mm et ≤ 20 mm sur le diamètre le plus long.
Critères de non inclusion	• Hypersensibilité ou allergie avérée au fébuxostat. • Traitement par tout médicament hypo-uricémiant autorisé indiqué pour le traitement de la goutte, autre que l'allopurinol ou le fébuxostat dans les 8 semaines précédant la visite de sélection. • eClCr < 30 ml/min calculée par la formule de Cockcroft-Gault. • Consommation de plus de 14 boissons alcoolisées par semaine (1 boisson = 150 ml de vin, 360 ml de bière ou 45 ml de spiritueux). • Antécédents/suspicion de toxicomanie dans les 5 dernières années. • Grossesse ou allaitement.
Groupes de traitement	En association au fébuxostat 80 mg/j : • Lésinurad 200 mg/j (AMM) • Lésinurad 400 mg/j (hors AMM) • Placebo Les patients ont débuté le fébuxostat 21 jours environ avant la visite d'inclusion.
Déroulement de l'étude	L'étude a comporté 3 périodes : • <u>Période de sélection</u> : 35 jours. A l'entrée dans la période de sélection, les patients pouvaient être traités ou non par allopurinol ou fébuxostat à dose appropriée. A partir de J-21, les patients éligibles en fonction de leur uricémie, ont arrêté leur traitement hypo-uricémiant en cours (le cas échéant) et ont été mis sous traitement par fébuxostat 80 mg/j. • <u>Période de traitement</u> : 12 mois + suivi jusqu'à 3,5 mois. • <u>Période de suivi</u> : Les patients ayant terminé la période de traitement en double aveugle pouvaient être recrutés dans une étude d'extension du lésinurad en association au fébuxostat (étude 307)

Calcul du nombre de patients nécessaires et analyses statistiques	Randomisation 1 :1 :1. 315 sujets planifiés. Puissance de plus de 90 % pour détecter une différence sur le critère principal (test de Fischer bilatéral à 2,5 % ajusté sur la multiplication des tests pour chaque comparaison). Hypothèses : uricémie < 5 mg/dl : ≤ 40 % sous FBX + PBO vs ≥ 65 % sous LESU + FBX. • Correction de Bonferroni ($\alpha = 0,025$) sur le critère principal et les tests successifs sur les critères secondaires clés en raison des 3 groupes et des 2 doses testées. • En cas de rejet de l'hypothèse nulle sur le critère principal pour les deux doses à 0,025, critères secondaires clés testés hiérarchiquement avec un α à 0,05. • Ordre des tests pour les critères secondaires clés : l'association avec la dose de 400 mg vs placebo puis sur la dose 200 mg vs placebo. • Arrêt des tests sur les critères secondaires en cas d'échec de rejet de l'hypothèse nulle. • Si l'un des tests sur les critères principaux était significatif pour l'une des doses, les tests sur les critères secondaires ont été évalués à 2,5 % pour la dose concernée. • Tests bilatéraux à 5 %. • Données analysées en intention de traiter : - Méthode principale en « imputation non répondeur » : patient considéré comme non répondeur en cas d'absence de l'information au point d'évaluation (INR) ; - Analyse de sensibilité utilisant la méthode de la dernière valeur disponible (LOCF) en cas de données manquantes.
Traitements associés	Tous les patients ont reçu un traitement prophylactique des crises de goutte à base de colchicine 0,5 mg ou 0,6 mg, selon ce qui était disponible. Des AINS, dont des inhibiteurs sélectifs de la Cox-2, pouvaient être utilisés chez les patients intolérants à la colchicine ou chez lesquels celle-ci était contre-indiquée. Une protection gastrique au moyen d'un IPP devait être envisagée pour les patients qui recevaient un AINS, selon les recommandations locales. Les crises de goutte aiguës pouvaient être traitées avec de la colchicine, un AINS, une infiltration stéroïdienne intra-articulaire d'acétate de méthylprednisolone, ou des stéroïdes par voie orale.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant atteint l'uricémie cible < 5,0 mg/dl au 6^{ème} mois de traitement.
Principaux critères de jugement secondaires	• Pourcentage de patients avec une résolution complète ≥ 1 tophus cible au 12^{ème} mois de traitement. • Pourcentage de patients ayant une meilleure réponse sur ≥ 1 tophus cible correspondant à une résolution complète ou partielle des tophi au 12^{ème} mois de traitement. • Pourcentage de patients ayant une amélioration du score HAQ-DI¹⁴ ≥ 0,25 au 12^{ème} mois de traitement par rapport à l'inclusion.
Calcul du nombre de patients nécessaires	Randomisation 1 :1 :1. 315 sujets planifiés. Puissance de plus de 90 % pour détecter une différence sur le critère principal (test de Fischer bilatéral à 2,5 % ajusté sur la multiplication des tests pour chaque comparaison). Hypothèse : uricémie < 5 mg/dl : ≤ 40 % sous fébuxostat + placebo vs ≥ 65 % sous lésinurad + fébuxostat.
Analyses statistiques	Analyse en intention de traiter. <u>Gestion de l'inflation du risque α :</u> - Correction de Bonferroni ($\alpha = 0,025$) sur le critère principal et les tests successifs sur les critères secondaires clés en raison des 3 bras et des 2 doses testées.

¹⁴ « **Health Assessment Questionnaire Disability Index** » : Le HAQ-DI est une sous-partie du HAQ qui mesure l'incapacité fonctionnelle. Il comporte 20 items répartis en 8 domaines. Le score HAQ-DI est compris entre 0 et 3 ; plus la valeur est élevée plus l'invalidité est importante. Une diminution ≥ 0,25 est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente. La valeur de l'indice HAQ-DI peut être interprétée en termes de 3 catégories :

- de 0 à 1 : difficultés légères à invalidité modérée,
- de 1 à 2 : invalidité modérée à sévère,
- de 2 à 3 : invalidité sévère à très sévère.

- En cas de rejet de l'hypothèse nulle sur le critère principal pour les deux doses à 0,025, critères secondaires clés testés hiérarchiquement avec un α à 0,05.
 - Ordre des tests pour les critères secondaires clés : l'association avec la dose de 400 mg vs placebo puis sur la dose 200 mg vs placebo.
 - Arrêt des tests sur les critères secondaires en cas d'échec de rejet de l'hypothèse nulle.
 - Si l'un des tests sur les critères principaux était significatif pour l'une des doses, les tests sur les critères secondaires ont été évalués à 2,5 % pour la dose concernée.
 - Tests bilatéraux à 5 %.
- Gestion des données manquantes :
- Méthode principale en « imputation non répondeur » : patient considéré comme non répondeur en cas d'absence de l'information au point d'évaluation (INR) ;
 - Analyse de sensibilité utilisant la méthode de la dernière valeur disponible (LOCF) en cas de données manquantes.

Résultats :

► Effectifs

Un total de 330 patients a été inclus, parmi lesquels 324 ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT) dont :

- 106 dans le groupe lésinurad 200 mg
- 109 dans le groupe lésinurad 400 mg
- 109 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 22,8 %, principalement pour non observance/déviations au protocole (9,3 %), événement indésirable (6,6 % dans le groupe lésinurad 200 mg, 5,5 % dans le groupe lésinurad 400 mg et 3,7 % dans le groupe placebo) et perdu de vue (4,7 % dans le groupe lésinurad 200 mg, 0,9 % dans le groupe lésinurad 400 mg et 4,6 % dans le groupe placebo) et retrait du consentement (3,1 %).

► Caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 54 ans, très majoritairement des hommes (95,4 %). Ils avaient une goutte depuis 14,7 ans en moyenne. La quasi-totalité des patients avaient au moins un tophus (99,7 %) et le nombre moyen de tophi cibles à l'inclusion était de 1,8 et le nombre moyen de crises de goutte au cours des 12 mois précédant l'étude était de 6,7 (médiane : 4,0).

Les comorbidités et antécédents cardiovasculaires ont été rapportés par 74 % des patients inclus. Les comorbidités les plus fréquentes pour l'ensemble des groupes étaient l'hypertension (61 %), l'hyperlipidémie (43 %), et le diabète (16 %). Des antécédents de calculs rénaux ont été rapportés pour 13 % des patients et 66,0 % avaient une insuffisance rénale (eClCr < 90 ml/min), en majorité légère à modérée.

L'uricémie moyenne lors de la sélection était de 8,71 mg/dl.

L'uricémie moyenne à l'inclusion était de 5,27 mg/dl avec la répartition des patients en fonction du niveau d'uricémie suivante :

- < 5,0 mg/dl : 50,3 %
- 5,0 - < 6 mg/dl : 21,0 %
- 6,0 - < 7,0 mg/dl : 12,7 %
- 7,0 - < 8,0 mg/dl : 9,0 %
- 8,0 - < 10,0 mg/dl : 5,6 %
- ≥ 10 mg/dl : 0,9 %.

La majorité des patients (80,6 %) avaient reçu un traitement avant la sélection, il s'agissait d'un traitement hypo-uricémiant dans 66,7 % des cas. Le traitement le plus fréquent était l'allopurinol (60,4 % dans le groupe lésinurad 200 mg + fébuxostat et 57,8 % dans le groupe placebo). Seuls 4 patients (4,6 %) avaient un traitement par fébuxostat, dont 2 dans le groupe lésinurad 200 mg et 1 dans le groupe lésinurad 400 mg + fébuxostat et 1 dans le groupe placebo + fébuxostat.

► Critère de jugement principal

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le pourcentage de patients ayant atteint l'uricémie cible $< 5,0$ mg/dl au 6^{ème} mois de traitement entre le groupe lésinurad 200 mg + fébuxostat (56,6 %) et le groupe placebo + fébuxostat (46,8 %) dans la population ITT.

► Critères de jugement secondaires

En l'absence de significativité sur le critère de jugement principal pour la dose de lésinurad 200 mg (analyse principale sur la population ITT), l'analyse des critères de jugement secondaires n'a pu être poursuivie.

7.1.3.2 Phase d'extension de l'étude CRYSTAL (étude 307)

Tous les patients ayant terminé l'étude CRYSTAL pouvaient être inclus dans la phase d'extension ouverte (52 mois de suivi) dans laquelle les patients sous lésinurad poursuivaient leur traitement par lésinurad à même dose (200 ou 400 mg). Les patients sous placebo pendant l'étude CRYSTAL ont été randomisés en double aveugle pour recevoir le lésinurad à la dose de 200 mg ou de 400 mg associé au fébuxostat. Les patients ont reçu un traitement prophylactique des crises de goutte par colchicine ou AINS pendant les deux premiers mois de la phase d'extension. La poursuite du traitement prophylactique était laissée à la discrétion de l'investigateur.

L'aveugle a été levé après le 12^{ème} mois de traitement.

Le nombre de patients inclus dans la phase d'extension et ayant reçu le lésinurad 200 mg + fébuxostat étaient de 97 : 33 patients précédemment traités par placebo (groupe CROSS) et 64 poursuivant leur traitement par lésinurad 200 mg + fébuxostat (groupe CONT).

Le pourcentage de patients ayant une disparition complète d'au moins 1 tophus cible après 12 mois a été de 52,1 % chez les patients traités par lésinurad 200 mg + fébuxostat (50,0 % dans le groupe CROSS et 53,1 % dans le groupe CONT).

Le nombre moyen de crises de goutte nécessitant un traitement entre le 10^{ème} mois et le 12^{ème} mois a été de $1,0 \pm 2,25$ chez les patients traités par lésinurad 200 mg + fébuxostat ($1,4 \pm 2,36$ dans le groupe CROSS et $0,8 \pm 2,19$ dans le groupe CONT).

Par ailleurs, les résultats suggèrent le maintien dans le groupe CONT de l'efficacité du lésinurad 200 mg en association au fébuxostat en termes de pourcentage de patients atteignant l'uricémie cible < 5 mg/dl au cours de l'étude d'extension : 68,8 % à 79,7 % au cours de l'étude CRYSTAL et 64,5 % à 77,1 % au cours de l'étude d'extension.

Du fait de la méthodologie peu robuste de cette phase d'extension sans comparaison au placebo, ces données doivent être considérées à titre exploratoire.

07.2 Qualité de vie

Dans les études CLEAR 1 et 2, la qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire SF-36 et la capacité fonctionnelle à l'aide du score HADS-DI ou SDS en tant que critères de jugement secondaires exploratoires.

Dans l'étude CLEAR 1, une différence significative a été mise en évidence en faveur du groupe placebo + allopurinol comparativement au groupe lésinurad 200 mg/j + allopurinol à 6 mois sur les scores SF-36 et HAQ-DI.

Dans l'étude CLEAR 2, aucune différence significative n'a été observée à 6 mois entre les groupes lésinurad 200 mg/j + allopurinol et placebo + allopurinol sur les scores SF-36 et HAQ-DI.

Dans l'étude CRYSTAL, la qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire SF-36 et la capacité fonctionnelle à l'aide du score HADS-DI en tant que critères de jugement secondaires. Le score HAQ-DI faisait partie des critères de jugement secondaires inclus dans l'analyse

hiérarchique, toutefois en l'absence de significativité sur le premier critère de jugement secondaire analysé, l'analyse ne pouvait être poursuivie. Par conséquent, le résultat sur le score HAQ-DI doit être considéré comme exploratoire.

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes lésinurad 200 mg/j + fébuxostat et placebo + fébuxostat sur le score HAQ-DI évalué à 6 mois et sur le score SF-36 évalué à 12 mois.

Il convient de noter que l'évaluation de la qualité de vie après 6 mois de traitement n'est pas pertinente dans la mesure où la mise sous traitement par hypo-uricémiant provoque pendant les 6 premiers mois de traitement des crises de goutte du fait de la mobilisation de l'acide urique à partir des tissus.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques CLEAR 1 et 2 et CRYSTAL

Les données de tolérance des trois études CLEAR 1, CLEAR 2 et CRYSTAL ont été regroupées, ce qui représente une population d'environ 1 500 patients. Ces données comparent la tolérance du lésinurad en association à un IXO à celle du placebo en association à un IXO, l'IXO pouvant être l'allopurinol ou le fébuxostat.

L'incidence des événements indésirables (EI) a été de 75,5 % dans le groupe Lésinurad 200 mg + IXO et de 70,3 % dans le groupe placebo + IXO. Seuls 19,2 % dans le groupe lésinurad 200 mg + IXO et 15,5 % étaient potentiellement liés au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- infection des voies respiratoires hautes (9,0 % dans le groupe lésinurad + IXO versus 8,5 % dans le groupe placebo + IXO)
- rhinopharyngite (8,8 % versus 8,3 %)
- arthralgie (8,2 % versus 7,9 %)
- dorsalgie (8,0 % versus 7,6 %)
- hypertension (6,1 % versus 4,8 %)
- grippe (5,1 % versus 2,7 %)
- céphalées (5,3 % versus 4,1 %)
- augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase (4,5 % versus 4,8 %)
- diarrhée (4,5 % dans les deux groupes)
- hyper créatininémie (4,3 % versus 2,3 %)

La majorité des EI rapportés dans les études était de sévérité légère ou modérée et les EI graves (grade 3) ont été rapportés chez 9,2 % des patients du groupe lésinurad 200 mg + IXO et 7,9 % des patients du groupe placebo + IXO. Moins de 2 % des patients dans les deux groupes ont eu un EI de grade 4 (menaçant le pronostic vital).

L'incidence des EI rénaux a été similaire dans le groupe lésinurad 200 mg + IXO (5,7 %) et dans le groupe placebo + IXO (4,5 %). Une augmentation transitoire de la créatininémie (sCR) a été observée avec l'association lésinurad 200 mg + IXO : l'incidence d'élévation de la créatinine sérique (sCr) ≥ 2 fois la valeur initiale a été de 1,8 % (9/511) dans le groupe lésinurad 200 mg + IXO et de 0 % dans le groupe placebo + IXO.

L'incidence des EI rénaux apparaît plus élevée dans l'étude CRYSTAL dans le groupe lésinurad 200 mg + fébuxostat (8,5 %) comparativement au groupe placebo + fébuxostat (5,5 %), notamment pour l'augmentation de la créatine sérique (6,6 % versus 2,8 %).

Des EI cardiovasculaires ont été rapportés chez 3,5 % des patients traités par lésinurad 200 mg + IXO et 2,9 % des patients sous placebo + IXO. Dans l'étude CRYSTAL, l'incidence des EI cardiovasculaires apparaît plus importante dans le groupe lésinurad 200 mg + fébuxostat (5,7 %) que dans le groupe placebo + fébuxostat (1,8 %).

7.3.2 Données issues des phases d'extension ouverte : études 306 et 307

► Etude 306 (en association à l'allopurinol)

Tous les patients ayant terminé les études CLEAR 1 et 2 pouvaient être inclus dans la phase d'extension ouverte (52 mois de suivi) dans laquelle les patients sous lésinurad poursuivaient leur traitement par lésinurad à même dose (200 ou 400 mg). Les patients sous placebo pendant les études CLEAR 1 et 2 ont été randomisés en double aveugle pour recevoir le lésinurad à la dose de 200 mg ou de 400 mg associé à l'allopurinol. L'allopurinol a été administré à la même dose qu'au cours des études CLEAR 1 et 2.

Un total de 362 patients a été inclus dans la phase d'extension au cours de laquelle, 77,3 % des patients traités par lésinurad 200 mg + allopurinol ont eu au moins un EI. L'EI était potentiellement lié au lésinurad pour 19,6 % des patients et potentiellement lié à l'allopurinol pour 6,9 % des patients.

L'incidence des EI rénaux a été de 15,5 %, l'hyper créatininémie étant l'EI rénal le plus fréquemment rapporté.

L'incidence des EI cardiovasculaires a été de 11 % (40 patients) et 12 EI cardiovasculaires ont été considérés comme majeurs : 7 décès cardiovasculaires, 3 infarctus du myocarde non fatal et 2 accidents vasculaires cérébraux non fatals. Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement.

Un EI grave a été observé chez 13,0 % des patients, il s'agissait principalement d'infections et d'affections du rein et des voies urinaires.

► Etude 307 (en association au fébuxostat)

Tous les patients ayant terminé l'étude CRYSTAL pouvaient être inclus dans la phase d'extension ouverte (52 mois de suivi) dans laquelle les patients sous lésinurad poursuivaient leur traitement par lésinurad à même dose (200 ou 400 mg). Les patients sous placebo au cours de l'étude CRYSTAL ont été randomisés en double aveugle pour recevoir le lésinurad à la dose de 200 mg ou de 400 mg associé au fébuxostat 80 mg.

Un total de 196 patients a été inclus dans la phase d'extension (96 traités par lésinurad 200 mg) au cours de laquelle 79,4 % des patients traités par lésinurad 200 mg + fébuxostat ont eu au moins un EI. L'EI était potentiellement lié au lésinurad pour 23,7 % des patients traités par lésinurad 200 mg et potentiellement lié au fébuxostat pour 15,5 % des patients.

L'hypercréatininémie a été l'EI rénal le plus fréquent.

Un EI cardiovasculaire a été rapporté chez 7 patients sous lésinurad 200 mg (7,2 %) parmi lesquels un a été considéré comme majeur (décès). Celui-ci n'a pas été considéré comme lié au traitement.

L'incidence des EI graves a été de 13,3 %, il s'agissait principalement d'infections.

7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

ZURAMPIC fait l'objet d'un PGR pour surveiller les risques suivants :

Risques identifiés : altération de la fonction rénale

Risques potentiels importants : événements cardiovasculaires majeurs, principalement chez les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires.

Informations manquantes :

- usage pédiatrique,
- utilisation pendant la grossesse et l'allaitement,
- utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante,
- utilisation chez les patients ≥ 75 ans,
- utilisation en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 60 ml/min),

- inhibition de la pompe d'exportation des sels biliaires,
- utilisation chez les patients ayant un polymorphisme du gène de l'époxyde hydrolase.

Une étude de sécurité post-AMM non interventionnelle doit être mise en place après la mise sur le marché du lésinurad, afin d'étudier le risque cardiovasculaire lié au lésinurad associé à un IXO (étude SATURATES).

Le laboratoire prévoit de réaliser une étude de phase IV randomisée en double aveugle versus placebo afin de mieux connaître le profil de tolérance du lésinurad en association à un IXO chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée, particulièrement en termes de tolérance rénale.

7.3.4 Données de pharmacovigilance

ZURAMPIC est commercialisé aux Etats-Unis depuis octobre 2016.

Trois PSUR couvrant la période du 22 décembre 2015 au 21 juin 2017. Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

7.3.5 Données issues du RCP

« La tolérance de Zurampic 200 mg a été évaluée dans des études cliniques d'associations thérapeutiques de phase III (y compris des études d'extension). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement avec Zurampic 200 mg sont la grippe, le reflux gastrooesophagien, les céphalées et l'augmentation de la créatininémie. Les effets indésirables graves, insuffisance rénale, atteinte de la fonction rénale et néphrolithiase, sont survenus rarement (moins d'un cas pour 100 patients) (voir Tableau 1). Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résolus lors de la poursuite du traitement par Zurampic.

L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt de Zurampic était l'augmentation de la créatininémie (0,8 %). »

Evénements rénaux :

« Zurampic entraîne une augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique, qui peut conduire à des augmentations transitoires de la créatininémie, des effets indésirables rénaux et des calculs rénaux.

Même si d'autres doses ont été étudiées, la dose recommandée de Zurampic est de 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. »

Le RCP signale également les résultats d'une étude de 6 mois ayant comparé le lésinurad en monothérapie au placebo montrant un risque accru d'effets indésirables rénaux (17,8 %) et d'effets indésirables rénaux graves (4,7 %), y compris une insuffisance rénale aiguë avec la dose de 400 mg de lésinurad, alors qu'aucun effet indésirable rénal n'a été observé dans le groupe placebo. L'incidence de ces effets indésirables a été moindre lorsque le lésinurad a été utilisé en association à un IXO, par conséquent, le lésinurad ne doit pas être utilisé en monothérapie.

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration de ZURAMPIC et de la surveiller régulièrement par la suite. ZURAMPIC doit être interrompu si la créatininémie augmente à plus de 2 fois la valeur avant traitement ou en cas de valeur absolue de la créatininémie supérieure à 4,0 mg/dl. Le traitement doit être interrompu chez les patients qui signalent des symptômes pouvant indiquer une néphropathie urique aiguë – notamment une douleur au niveau du flanc, des nausées ou vomissements – et la créatininémie doit être rapidement mesurée. ZURAMPIC ne doit pas être réadministré si aucune autre explication des anomalies de la créatininémie n'a été trouvée.

Événements cardiovasculaires :

Une incidence plus importante d'événements cardiovasculaire a été mise en évidence dans les études clinique avec le lésinurad par rapport au placebo lorsqu'ils étaient associés à un IXO. Toutefois, une relation de causalité avec le lésinurad n'a pas été établie. Tous les patients traités par lésinurad 200 mg ayant eu un événement indésirable cardiovasculaire majeur avaient des antécédents cardiovasculaires.

ZURAMPIC n'est pas recommandé chez les patients avec un angor instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), une hypertension non contrôlée ou chez les patients présentant un événement récent d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de thrombose veineuse profonde au cours des 12 derniers mois, en raison de données insuffisantes. Chez les patients cardiovasculaires stables, le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patient individuel de manière continue, en tenant compte des bénéfices d'une diminution du taux d'acide urique versus une augmentation potentielle du risque cardiaque.

07.4 Résumé & discussion

► Efficacité

L'efficacité et la tolérance du lésinurad aux doses de 200 mg/j et 400 mg/j (hors AMM) ont été évaluées, 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.

Dans les études CLEAR 1 et CLEAR 2, les patients devaient être traités par allopurinol depuis au moins 8 semaines avant la visite de sélection (J-28), avoir une uricémie $\geq 6,5$ mg/dl à la visite de sélection et une uricémie $\geq 6,0$ mg/dl à J-7, et avoir eu au moins 2 crises de goutte au cours des 12 mois précédant l'étude.

Dans l'étude CRYSTAL, les patients devaient avoir une uricémie $\geq 6,0$ mg/dl à la visite de sélection malgré un traitement par allopurinol ou fébuxostat ou ≥ 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 étaient administrés en association à l'allopurinol dans les études CLEAR 1 et 2 et au fébuxostat dans l'étude CRYSTAL. Le critère de jugement principal de ces études était basé sur un critère de substitution, l'atteinte d'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.

Les patients qui avaient terminé ces études pouvaient être inclus dans une phase d'extension de 52 mois où ils étaient tous traités par lésinurad 200 mg/j ou 400 mg/j en association à l'IXO.

Dans les études CLEAR 1 et 2 (en association à l'allopurinol), les patients inclus avaient une uricémie moyenne (sous allopurinol depuis au moins 12 semaines) de 8,7 mg/dl lors de la sélection et de 6,9 mg/dl à l'inclusion (20 % avaient une uricémie < 6 mg/dl). Environ 80 % des patients avaient des comorbidités ou antécédents cardiovasculaires (hypertension principalement). La dose moyenne journalière de lésinurad à l'inclusion était de 306 mg/jour (90 % avaient reçu une dose de 300 mg/jour).

Le pourcentage de patients ayant atteint l'uricémie cible < 6 mg/dl au 6^{ème} mois (critère de jugement principal) 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 ; $p < 0,0001$, population ITT). La procédure d'analyse hiérarchique des critères de jugement secondaires n'a pas permis d'aller jusqu'à l'analyse du premier critère de jugement secondaire pour la dose de lésinurad de 200 mg/j.

Dans l'étude CRYSTAL (en association au fébuxostat), les patients inclus avaient une uricémie moyenne de 5,27 mg/ml à l'inclusion (sous fébuxostat depuis 21 jours au minimum) et 50 % avaient une uricémie moyenne < 5 mg/dl. Les patients naïfs de traitement par IXO représentaient

33 % de la population de l'étude. La majorité des patients (74 %) avaient des comorbidités ou des antécédents cardiovasculaires, principalement une hypertension.

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 (critère de jugement principal) entre le groupe lésinurad 200 mg + fébuxostat (56,6 %) et le groupe placebo + fébuxostat (46,8 %) dans la population ITT.

Les résultats des études d'extension suggèrent le maintien du pourcentage de patients atteignant l'uricémie cible de < 6 mg/dl pour l'étude en association à l'allopurinol et < 5 mg/dl pour l'étude en association au fébuxostat après 12 mois supplémentaire de traitement chez les patients qui ont poursuivi leur traitement par lésinurad + IXO dans la phase d'extension. Toutefois, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire du fait de la méthodologie peu robuste de ces études d'extension, notamment en l'absence d'un bras comparateur placebo + IXO.

La qualité de vie (SF-36) et la capacité fonctionnelle (HAQ-DI) ont été évaluées dans les études CLEAR 1 et 2 et CRYSTAL, toutefois, il s'agit de données exploratoires qui ne peuvent être retenues.

► Tolérance

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.

Le plan de gestion des risques prévoit la surveillance des événements indésirables rénaux et cardiovasculaires majeurs principalement chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

Il est recommandé de surveiller la fonction rénale avant l'instauration et pendant le traitement. ZURAMPIC n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

► Discussion

Dans les études CLEAR 1 et 2, les patients inclus devaient avoir une uricémie $\geq 6,0$ mg/dl (J-7) après au moins 10 semaines de traitement par allopurinol, et au moins 2 crises de goutte au cours des 12 mois précédents et pouvaient avoir ou non des tophi (9 % dans CLEAR 1 et 23,6 % dans CLEAR 2). Ces critères sont donc conformes à l'indication retenue par l'AMM.

Pendant la durée de l'étude, les patients ont été traités par allopurinol à des doses allant de 300 mg/jour à 800 mg/jour voire 900 mg/jour en fonction des pratiques locales pour CLEAR 2. Cette posologie est conforme à l'AMM de ZYLORIC. Selon le RCP, la posologie usuelle du lésinurad varie de 2 à 10 mg/kg/jour soit 100 à 200 mg par jour dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour dans les cas modérés ou 700 à 900 mg par jour dans les cas sévères, or 80 à 90 % des patients ont reçu une dose de 300 mg/jour, par conséquent, il existe un doute sur le fait que tous les patients étaient en échec malgré un traitement optimal par allopurinol, même si la posologie de 300 mg/jour est la posologie maximale la plus souvent utilisée en pratique.

L'efficacité du lésinurad 200 mg/jour en ajout à l'allopurinol a été démontrée en termes de pourcentage de patients atteignant une valeur d'uricémie inférieure au seuil cible de 6 mg/dl au 6^{ème} mois de traitement avec un gain d'environ 25 % de patients répondeurs par rapport à l'allopurinol en monothérapie. Aucune démonstration de l'efficacité du lésinurad 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, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes lésinurad + fébuxostat et placebo + fébuxostat sur le pourcentage de patients ayant atteint l'uricémie cible < 5,0 mg/dL au 6^{ème} mois de traitement. Il convient de noter d'une part, que la population incluse dans cette étude devaient avoir une hyperuricémie plus importante (uricémie ≥ 6 mg/dl à la visite de sélection sous dose appropriée d'allopurinol ou de fébuxostat ou ≥ 8 mg/dl chez les patients sans traitement hypo-uricémiant) que dans les études CLEAR 1 et 2 et la quasi-

totalité des patients avaient un ou plusieurs tophi contrairement aux patients des études CLEAR 1 et 2. D'autre part, la valeur cible à atteindre était plus exigeante (< 5 mg/dl) et correspond à celle recommandée en présence de tophi. Il s'avère qu'à l'inclusion, après 3 semaines de traitement par fébuxostat, la moitié des patients avaient une uricémie < 5 mg/dl, ce qui est sans doute le reflet de l'efficacité du fébuxostat non seulement chez les patients naïfs de traitement hypo-uricémiant avant la sélection dans l'étude mais aussi chez ceux traités par allopurinol avant leur sélection du fait de l'efficacité supérieure du fébuxostat par rapport à l'allopurinol (60 % des patients traités par allopurinol).

Les patients sélectionnés dans l'étude CRYSTAL pouvaient avoir été traités par allopurinol ou fébuxostat. En pratique, un tiers des patients de l'étude CRYSTAL n'avaient pas été traités précédemment par un IXO au moment de leur sélection. Aucune stratification n'a été prévue dans le protocole pour analyser le sous-groupe des patients en échec à un IXO. Par conséquent, il n'est pas possible de distinguer le médicament (entre l'IXO et le léstinurad) qui permet d'atteindre la valeur cible de l'uricémie.

Les patients ont été tous mis sous fébuxostat 80 mg/j pendant 21 jours avant la randomisation pour recevoir le léstinurad ou le placebo. Selon le RCP, si l'uricémie est > 6 mg/dl après deux à quatre semaines de traitement, l'administration d'une dose de 120 mg une fois par jour peut être envisagée. Dans l'étude, il n'était pas possible d'augmenter la dose jusqu'à 120 mg et l'uricémie n'était pas contrôlée de façon systématique au cours de la période de sélection, par conséquent, le traitement par fébuxostat n'était peut-être pas optimal au moment de la randomisation pour tous les patients.

Concernant le choix du critère de jugement principal dans les 3 études, la Commission regrette l'absence de données valides sur la réduction du nombre de crises de gouttes qui est un critère clinique, plus pertinent que la mesure de l'uricémie. En effet, une hyperuricémie peut ne pas être symptomatique et l'uricémie est très fluctuante en fonction des apports (l'évaluation de l'uricémie sur une période donnée aurait été préférable à une mesure ponctuelle). L'incidence des crises de gouttes devrait être évaluée à plus long terme (12 mois), au-delà de la période durant laquelle surviennent les crises liées à la mise sous traitement par hypo-uricémiant. Il en est de même pour la qualité de vie.

Les événements indésirables observés avec le léstinurad apparaissent peu ou modérément sévères dans leur majorité mais il existe des doutes concernant la tolérance rénale (hypercréatininémie) et cardiovasculaire, ce qui nécessite des précautions d'emploi, une surveillance de la fonction rénale et une contre-indication chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie et de réduction des crises de goutte, et des incertitudes en termes de transposabilité des résultats, l'impact du léstinurad en association avec un IXO sur la morbidité chez les patients ayant une hyperuricémie chronique en échec d'un IXO est faible.

07.5 Programme d'études et développement en cours

Une étude de sécurité post-AMM non interventionnelle doit être mise en place après la mise sur le marché du léstinurad, afin d'étudier le risque cardiovasculaire lié au léstinurad associé à un IXO par rapport à un IXO en monothérapie (étude SATURATES).

Le laboratoire prévoit de réaliser une étude de phase IV de 24 mois, randomisée en double aveugle versus placebo afin de mieux connaître le profil de tolérance du léstinurad en association à un IXO chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée, particulièrement en termes de tolérance rénale.

Une demande d'AMM centralisée pour une association fixe de léstinurad et d'allopurinol dans la même indication a été déposée auprès de l'EMA en juin 2017.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge de la goutte est d'abaisser constamment et suffisamment les taux d'acide urique de manière à améliorer durablement les signes et les symptômes de la goutte.

Les mesures hygiénodététiques sont à privilégier pour ramener l'uricémie en-deçà du seuil de saturation pour l'urate de sodium, c'est-à-dire inférieur ou égal à 360 $\mu\text{mol/l}$ ou à 60 mg/l ainsi que l'arrêt des médicaments hyperuricémiantes (notamment diurétiques).

Le traitement est associé à la correction des comorbidités et 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 et contre-indications, en particulier en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

En présence d'une hyperuricémie persistante et symptomatique un traitement hypo-uricémiant peut être prescrit. Des crises peuvent survenir pendant les premiers mois suivant la mise en œuvre d'un traitement hypo-uricémiant. Leur prévention repose sur une prophylaxie associée (3 à 6 mois, voire plus longtemps en cas de tophus) par AINS ou colchicine.

L'allopurinol, inhibiteur de la xanthine oxydase, est le traitement de référence de l'hyperuricémie chronique. Sa posologie doit être ajustée à l'uricémie cible ($< 360 \mu\text{mol/l}$ ou 60 mg/l) selon l'âge, l'état rénal et la tolérance. La posologie doit particulièrement être adaptée à la clairance de la créatinine afin de limiter son accumulation et celle de son métabolite, l'oxypurinol, et ainsi prévenir la survenue d'un effet indésirable rare mais très grave, le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Les agents uricosuriques (probénécide, benzbromarone), sont des alternatives en cas d'échec ou d'intolérance à l'allopurinol, après vérification d'une uricosurie normale et de l'absence d'antécédent de lithiase urinaire. Cependant, l'accès à ces médicaments est très limité (Voir § 05 Besoin médical). La posologie maximale du probénécide est limitée en raison d'un risque de convulsions au-delà de 2 g/j et son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale.

Le fébuxostat (ADENURIC), inhibiteur de la xanthine oxydase, peut être une alternative à l'allopurinol chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/mn) à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min). Contrairement à l'allopurinol, 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 et il est associé à un risque de réactions d'hypersensibilité graves. Par conséquent, ADENURIC n'est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique que dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit.

Place de la spécialité 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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► En l'absence de traitement, l'hyperuricémie chronique symptomatique est susceptible d'évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie, liés aux atteintes articulaires et/ou rénales (lithiases, néphropathie).

► ZURAMPIC entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'hyperuricémie chronique avec présence ou antécédents de tophus et/ou d'arthrite goutteuse.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ZURAMPIC en association à un IXO est faible.

► En cas de réponse insuffisante à un IXO, il n'existe pas d'alternative appropriée.

► Cette spécialité 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.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du caractère invalidant de la maladie lorsqu'elle est en échec d'un IXO,
- de sa faible prévalence (0,9 %),
- du besoin médical non couvert dans la prise en charge de l'hyperuricémie chronique et l'existence d'alternatives en cas d'échec des IXO dont la disponibilité est limitée par des procédures dérogatoires,
- d'un impact faible en termes de morbidité,
- des incertitudes sur la transposabilité des résultats,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins.

ZURAMPIC n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZURAMPIC 200 mg, comprimé pelliculé est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en association avec un IXO, chez les adultes 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'uricémie avec une dose appropriée d'un IXO administré seul et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La supériorité du léstinurad, en association à l'allopurinol, par rapport au placebo sur le pourcentage de patients atteignant une uricémie cible < 6 mg/dl au 6ème mois de traitement, critère biologique, a été démontrée. Cependant, compte tenu :

- de l'absence de démonstration d'un impact clinique sur les crises de goutte,
- de la difficulté d'apprécier la quantité d'effet à long terme,

- de la faible proportion de patients ayant une uricémie très élevée > 8 mg/dl dans les études CLEAR 1 et 2 (en association avec l'allopurinol),
 - de la proportion importante de patients naïfs d'IXO dans l'étude CRYSTAL (en association en fébuxostat) et l'absence de démonstration d'un d'impact sur le pourcentage de patients atteignant une uricémie cible < 5 mg/dl au 6^{ème} mois,
 - du profil de tolérance de ce médicament marqué par un risque cardiovasculaire or les patients atteints d'hyperuricémie ont fréquemment des comorbidités cardiovasculaires,
- 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 d'un IXO.**

09.3 Population cible

Selon une étude épidémiologique ayant inclus 10 026 sujets, la prévalence de la goutte en France a été estimée à 0,9 % de la population générale¹⁵. En appliquant cette prévalence à la population adulte (âgée d'au moins 18 ans) en France métropolitaine, au 1^{er} janvier 2017¹⁶, le nombre de patients souffrant de goutte en France peut être estimé à 469 500.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la population des patients ayant une goutte sévère en échec à un IXO.

Afin de déterminer la population cible susceptible de recevoir un traitement par lésinurad en association à un IXO, les données suivantes sont prises en considération :

Selon les données IMS 2016¹⁷ :

- 54 % des patients pour lesquels un diagnostic de goutte a été confirmé sont traités par un IXO ou un uricosurique soit 253 500 patients,
- parmi les patients traités par un IXO en première intention ou deuxième intention, 73,6 % reçoivent de l'allopurinol (soit 186 600 patients) et 28,2 % (soit 71 500 patients), du fébuxostat,
- parmi les patients traités par allopurinol, 60,3 % n'atteignent pas les taux cibles d'uricémie soit 112 500 patients (ce taux d'échec est confirmé par les résultats de l'étude LASSO, qui a observé un taux de non répondeurs sous allopurinol de 64 % (78 %, 65 % et 52 % n'ont pas atteint des taux d'uricémie < 6,0 mg/dl avec < 300 mg, 300 mg et > 300 mg d'allopurinol, respectivement)¹⁸,
- parmi les patients traités avec du fébuxostat, 42,7 % n'atteignent pas les taux cibles d'uricémie (< 6 mg/dl) soit 30 500 patients.

Conclusion :

La population cible pour le lésinurad 200 mg en association à un IXO en France peut être estimée à **143 000 patients**.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁵ Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo RM, Lioté F, et al. Prevalence of gout in the adult population of France. *Arthritis care & research* 2016;68:261-6.

¹⁶ Insee. Site de l'INSEE. Population par sexe et par âge au 1er janvier 2017, France : www.insee.fr

¹⁷ Etude réalisée par le laboratoire à partir des données IMS 2016.

¹⁸ Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, Dalbeth N, Storgard C, Cravets M, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum* 2015 ;45:174-83.