

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de lesinurad (Zurampic®) en el tratamiento de la hiperuricemia

IPT, 41/2018. V1

Fecha de publicación: 16 de agosto de 2018<sup>†</sup>

La gota es una enfermedad inflamatoria crónica producida por el depósito de cristales de ácido úrico que se asocia con la existencia de hiperuricemia, definida por niveles plasmáticos de ácido úrico > 6,8 mg/dL (> 400 µmol/L). Los pacientes con gota de larga duración pueden desarrollar tofos, acúmulos de cristales de ácido úrico que pueden situarse en cualquier localización, pero que predominan en las zonas peri-articulares y en el tejido celular subcutáneo. La gota se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad con episodios recurrentes de artritis aguda, seguidos de periodos intercríticos de duración variable (1,2). Sin embargo, ciertos avances ocurridos en la última década, como la incorporación de la ecografía articular al manejo del paciente con gota, parecen sugerir que los depósitos de cristales de ácido úrico representan una causa de inflamación crónica, observándose inflamación articular en pacientes sin dolor y episodios subclínicos inflamación (3).

La gota es un tipo de artritis inflamatoria frecuente, cuya incidencia anual se estima en aproximadamente un 1 ó 2 por 1.000, mientras que su prevalencia a nivel europeo es de 1-2 %, con predominio en varones y su frecuencia aumenta con la edad (4-6). En los pacientes con gota es frecuente la presencia de co-morbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, patología renal crónica, alteraciones cardiovasculares y alcoholismo (7,8).

El manejo estándar consiste en la implantación de medidas higiénico dietéticas y tratamiento farmacológico reductor de la uricemia, con el objetivo terapéutico de alcanzar niveles de ácido úrico < 6 mg/dL (360 µmol/L) y mejorar los signos y síntomas de la gota. Asimismo, el manejo del brote agudo consiste en el uso de analgésicos y antiinflamatorios (colchicina, AINEs, corticoides) (1).

Dentro del tratamiento reductor de los niveles de ácido úrico se encuentran disponibles las siguientes opciones terapéuticas (1):

- Inhibidores de la enzima xantina-oxidasa (vía oral): alopurinol, febuxostat;
- Uricosúricos (vía oral): probenecid (no comercializado en España), benzbromarona;

En la Unión Europea, las enzimas recombinantes de la enzima urato-oxidasa (como la rasburicasa, de administración vía intravenosa) se emplean para el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda asociada con el síndrome de lisis tumoral y no están indicadas en el tratamiento de la gota.

## LESINURAD (ZURAMPIC®)

Lesinurad está indicado en combinación con un inhibidor de la xantina-oxidasa, para el tratamiento adyuvante de la hiperuricemia en pacientes adultos con gota (con o sin tofos) que no han alcanzado las

concentraciones séricas de ácido úrico deseadas con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina oxidasa en monoterapia (9).

La dosis recomendada de lesinurad es de 200mg/día, administrados por la mañana conjuntamente con la dosis del inhibidor de la xantina-oxidasa (9) y alimentos. Asimismo, la ficha técnica recomienda asegurar una ingestión hídrica adecuada (2 litros/día) para mitigar el riesgo de acontecimientos renales. La dosis mínima de alopurinol es de 300 mg/día o 200 mg/día en pacientes con insuficiencia renal. Lesinurad no debe usarse en monoterapia y debe suspenderse si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor de la xantina-oxidasa.

No es necesario realizar ajustes de dosis de lesinurad en pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática leve o moderada.

## Farmacología (2,9)

Lesinurad es un inhibidor selectivo de la reabsorción de ácido úrico, que actúa bloqueando el transportador URAT1, el cual es responsable de la reabsorción de la mayor parte del ácido úrico que se filtra a nivel renal. También inhibe el transportador de anión orgánico 4 (OAT4), un transportador de ácido úrico involucrado en la hiperuricemia inducida por diuréticos.

Tras su administración por vía oral, su biodisponibilidad es cercana al 100 % y se alcanza la concentración plasmática máxima (Cmax) aproximadamente entre 1 y 4h (Tmax). La administración conjunta con alimentos no parece alterar su farmacocinética.

Lesinurad tiene alta afinidad por la unión a proteínas plasmáticas (>98 %), mayormente albúmina. Se metaboliza principalmente a través del citocromo CYP2C9, con escasa contribución de los CYP1A1, CYP2C19 y CYP3A. Su principal vía de excreción es renal (63 %), y en menor proporción fecal (32 %).

Con respecto a interacciones farmacológicas, se ha descrito que los salicilatos a dosis > 325 mg/día pueden disminuir el efecto de lesinurad y no se recomienda el tratamiento concomitante con ambos. Asimismo, la administración de inhibidores del CYP2C9, como fluconazol, aumenta la exposición de lesinurad (56 % AUC, 38 % Cmax) y la presencia de lesinurad intacto en orina. Los inhibidores de la epóxido hidrolasa microsomal (p.ej., ácido valproico, valpromida) pueden interferir en el metabolismo de lesinurad y no deben administrarse de forma conjunta con lesinurad. En cuanto al efecto de lesinurad sobre otros fármacos, al ser un inductor leve-moderado del CYP3A, lesinurad puede disminuir las concentraciones plasmáticas de sus sustratos, como es el caso de los anticonceptivos hormonales.

## Eficacia (2,9,10,11)

La eficacia de lesinurad se ha evaluado en 3 ensayos clínicos pivotales fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en combinación con alopurinol (CLEAR1 y CLEAR2) (10,11) o febuxostat (CRYSTAL). Todos los estudios tuvieron una duración de 12 meses y una fase de seguimiento extendido hasta los 24 meses. Los pacientes recibieron tratamiento preventivo de crisis de gota con colchicina o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante los primeros 5 meses del tratamiento con lesinurad. En total se incluyeron 1.537 pacientes, 13 % de ellos ≥65 años.

El Laboratorio Titular no solicitó la autorización de la dosis de 400 mg debido a un perfil de seguridad menos favorable, por lo que no se incluye en la sección de eficacia.

## Lesinurad en combinación con alopurinol

Los pacientes incluidos en los estudios CLEAR1 y CLEAR2 estaban tomando dosis estables de alopurinol (al menos 300 mg/día de alopurinol o 200 mg/día en pacientes con insuficiencia renal), tenían niveles plasmáticos de ácido úrico >6,5 mg/dL y habían presentado al menos 2 crisis agudas de gota en los 12 meses previos a su inclusión. El 61 % de los pacientes tenían basalmente insuficiencia renal (leve o moderada) y el 19 % presentaban tofos.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de junio de 2016.

Se excluyeron a los pacientes con Cl creatinina < 30 ml/min. Se les aleatorizó (1:1:1) a añadir a su tratamiento lesinurad 200mg/día, lesinurad 400mg/día o placebo. Solo el 7 % de los pacientes incluidos estaban tomando una dosis de alopurinol > 300 mg/día. La variable principal de ambos estudios fue la proporción de pacientes con un nivel sérico de ácido úrico de < 6 mg/dL al sexto mes de tratamiento (variable subrogada). Las variables secundarias fueron: tasa de crisis agudas de gota que requirieron tratamiento (meses 6 y 12) y proporción de pacientes que experimentaron resolución completa de al menos un tofo (mes 12).

Los principales resultados de eficacia de ambos estudio se presentan en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Resultados de la variable principal de los estudios CLEAR 1 y CLEAR 2 (2)**

| Estudio CLEAR 1   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ácido úrico <6,0 mg/dL a los 6 meses de tratamiento, N (%) |                                       |
| Placebo + alopurinol (N=201)  | Lesinurad 200 mg + alopurinol (N=201) |
| 56 (27,9 %)   | 109 (54,2 %)                          |
| Diferencia de proporciones vs. Placebo + alopurinol (IC95 %) p*   | 26 (17, 36)<br><0,0001                |
| Estudio CLEAR 2   |                                       |
| Proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ácido úrico <6,0 mg/dL a los 6 meses de tratamiento, N (%) |                                       |
| Placebo + alopurinol (N=206)  | Lesinurad 200 mg + alopurinol (N=204) |
| 48 (23,3 %)   | 113 (55,4 %)                          |
| Diferencia de proporciones vs. Placebo + alopurinol (IC95 %) p*   | 32 (23, 41)<br><0,0001                |

\*Cochran-Mantel Haenszel Test, estratificado según función renal y presencia/ausencia de tofos.

**Tabla 2. Resumen de los resultados de las variables secundarias de eficacia de los estudios CLEAR 1 y CLEAR 2 (2)**

| Variable                     | Ensayo  | Lesinurad 200 mg | placebo        |
|------------------------------|---------|------------------|----------------|
| Ataque de gota al mes 12     | CLEAR 1 | 28,8 % (n=201)   | 27,9 % (n=201) |
|                              | CLEAR 2 | 31,3 % (n=204)   | 32,2 % (n=206) |
| Resolución completa de tofos | CLEAR 1 | 0 % (n=18)       | 29,4 % (n=17)  |
|                              | CLEAR 2 | 31,4 % (n=35)    | 33,3 % (n=33)  |

Variable principal: en ambos estudios se demostró el objetivo principal en términos de una mayor proporción de pacientes tratados con lesinurad +alopurinol que lograron niveles plasmáticos de ácido úrico <6 mg/dL a los 6 meses de tratamiento, con diferencias significativas frente a los tratados con placebo + alopurinol en los dos estudios (ver tabla 1). El análisis combinado de los datos de ambos estudios mostró que la proporción de pacientes con niveles

plasmáticos de ácido úrico <6 mg/dL en 3 visitas consecutivas (meses 4, 5 y 6) o a los 12 meses de tratamiento fue también mayor en los pacientes tratados con lesinurad (200mg) +alopurinol que en los tratados con placebo + alopurinol, siendo también la diferencia estadísticamente significativa (proporción de respondedores en el sexto mes es de 54,8 % y diferencia de proporciones vs placebo de 0,29 para la combinación lesinurad 200 mg + alopurinol, con un valor p<0,0001) (9).

Variables secundarias (tasa de crisis agudas de gota que requirieron tratamiento [meses 6 y 12] y proporción de pacientes que experimentaron resolución completa de al menos un tofo [mes 12]): no se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos de tratamiento. La proporción de pacientes que logró niveles plasmáticos por debajo de 5 mg/dl (a los 6 meses) fue mayor en los tratados con lesinurad 200mg +alopurinol, en comparación con placebo + alopurinol (CLEAR1: 29 % versus 10 %; CLEAR2: 35 % versus 5 % [ver tabla 2]).

El efecto observado se mantuvo a largo plazo (24 meses) en un estudio de extensión (estudio 306).

#### Lesinurad en combinación con febuxostat

En el estudio CRYSTAL se incluyeron pacientes con gota y tofos macroscópicos. El 66 % de los pacientes tenían basalmente insuficiencia renal (leve o moderada) y niveles basales de ácido úrico  $\geq 5,0$  mg/dL (tras 3 semanas de tratamiento con febuxostat 80 mg/día, previo a la aleatorización). Se excluyeron a los pacientes con Cl creatinina < 30 ml/min y ningún paciente recibió la dosis de febuxostat de 120 mg/día. Se les aleatorizó (1:1:1) a añadir lesinurad 200mg/día, lesinurad 400mg/día o placebo.

Los resultados de la variable principal de eficacia (proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ácido úrico <5,0 mg/dL a los 6 meses de tratamiento) no mostraron diferencias significativas entre los pacientes tratados con lesinurad (200 mg) + febuxostat y los tratados con placebo + febuxostat; excepto en los pacientes que no habían respondido previamente a febuxostat (ver tabla 3).

**Tabla 3. Resultados de la variable principal del estudio CRYSTAL (2)**

| Estudio CRYSTAL   |  |
|---|--|
| Proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ácido úrico <5,0 mg/dL a los 6 meses de tratamiento, N (%) |  |
| Placebo + febuxostat 80mg (N=109)   | Lesinurad 200 mg + febuxostat 80mg (N=106) |
| 51 (46,8 %)   | 60 (56,6 %)                                |
| Diferencia de proporciones vs. Placebo + febuxostat 80mg (IC95 %) p*  | 10 (-3, 23)<br>0,13                        |

\*Cochran-Mantel Haenszel Test, estratificado según función renal y presencia/ausencia de tofos.

Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en los ataques agudos que requirieron tratamiento, ni en la resolución de los tofos (variables secundarias) a los seis meses, aunque sí se observan diferencias estadísticamente significativas en la resolución de tofos a los 12 meses. En el análisis predefinido de respondedores, sí se observaron diferencias significativas en los pacientes no respondedores (niveles > 5 mg/dl tras 3 semanas de tratamiento con febuxostat 80mg/día) respecto a placebo en la variable principal (44,1 % vs. 23,5 % [p<0,05] lesinurad 200 mg vs. Placebo). Estos resultados no se analizaron mediante un test de interacción.

Los datos del estudio de extensión (estudio 307) indican que tanto el área libre de tofos como el porcentaje de pacientes con resolución completa de los mismos, aumentaron progresivamente hasta el mes 24, consiguiéndose un aumento de la resolución completa de al menos 1 tofo diana en un 53 % de los sujetos.

#### *Resultados en pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 30-89 mL/min), los resultados fueron concordantes con los de la población general de los estudios, con 56 % y 40 % de pacientes (para lesinurad 200 mg + alopurinol y lesinurad 200 mg + febuxostat 80mg, respectivamente) con niveles plasmáticos de ácido úrico a los 6 meses de tratamiento por debajo del valor establecido como diana en cada estudio, en comparación con placebo (29 % y 26 %, respectivamente).

#### **Seguridad (2,9)**

El perfil de seguridad de lesinurad 200mg en combinación con un inhibidor de la xantina-oxidasa se ha evaluado en los estudios fase 3 anteriormente descritos, incluyendo sus fases de extensión.

La dosis de 400mg finalmente no se ha autorizado por un perfil de seguridad menos favorable, pero se incluye en la sección de seguridad para complementar el perfil observado con la dosis de 200mg.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron infección tipo influenza, reflujo gastroesofágico, cefalea y aumento de creatinina (plasmática). En general, la mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de gravedad leve a moderada y se resolvieron sin suspender el tratamiento con lesinurad. El porcentaje de abandonos por efectos adversos en los estudios pivotaes fue 6,3 %, 9,4 % y 5,4 % en pacientes tratados con lesinurad 200 mg, 400 mg y placebo (respectivamente). La reacción adversa que con más frecuencia motivó la suspensión del tratamiento fue el aumento de creatinina (0,8 %).

A continuación se describen las reacciones adversas de especial interés.

#### *Seguridad renal*

Por su mecanismo de acción, al aumentar la excreción renal de ácido úrico, lesinurad puede causar aumentos transitorios de creatinina plasmática, litiasis renal y reacciones adversas relacionadas. En los estudios pivotaes, se notificaron reacciones adversas renales con mayor frecuencia en los pacientes tratados con lesinurad que con placebo (5,7 %, 11,8 % y 4,5 % para la dosis de 200mg, de 400mg y placebo, respectivamente). Estas reacciones adversas parecen ser dosis-dependientes y motivaron la suspensión del tratamiento en 1,2 %, 3,3 % y 1 % de pacientes (dosis de 200mg, 400mg y placebo, respectivamente).

La reacción adversa renal más frecuente fue el aumento de creatinina plasmática (4,3 %, 7,8 %, 2,3 % para la dosis de 200mg, 400mg y placebo, respectivamente). La mayoría se resolvieron sin ser necesario suspender el tratamiento.

En los estudios controlados con placebo se notificó litiasis renal entre el 0,6 % y 2,5 % de pacientes, (lesinurad 200mg y 400mg, respectivamente), frente a un 1,7 % con placebo.

Las reacciones adversas renales graves se notificaron con más frecuencia para la dosis de 400mg de lesinurad (1 %), seguido de placebo (0,4 %) y no se notificó ninguna para la dosis de 200mg.

Los datos disponibles a largo plazo muestran un perfil de seguridad renal de lesinurad 200 mg similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Se recomienda evaluar la función renal de los pacientes antes de iniciar tratamiento con lesinurad y realizar un seguimiento periódico de la misma durante el tratamiento (4 veces/año, según ficha técnica). No se recomienda utilizar lesinurad en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl<30 ml/min) o terminal, trasplantados

renales o hemodializados y utilizar con precaución en insuficiencia renal moderada (CrCl 30-45 ml/min).

#### *Seguridad cardiovascular*

En los estudios controlados con placebo (en combinación con un inhibidor de la xantina-oxidasa), la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal) por 100-pacientes-año fue de 0,71 (IC95 % 0,23, 2,21) para placebo, 0,96 (IC95 % 0,36, 2,57) para la dosis de 200 mg, y 1,94 (IC95 % 0,97, 3,87) para la dosis de 400 mg. Estos resultados parecen sugerir un posible efecto dosis-dependiente, aunque no se ha podido establecer una relación causal con lesinurad (2, 9). Todos los pacientes tratados con lesinurad 200mg que experimentaron un evento cardiovascular mayor tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca, ictus o infarto de miocardio.

Un análisis post-hoc mostró que en el subgrupo de pacientes con alto riesgo cardiovascular (definidos como pacientes con accidente cerebrovascular transitorio, ictus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica) la incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue de 1/52 para placebo y 4/53 para lesinurad 200 mg (en combinación con un inhibidor de la xantina-oxidasa). Como parte del plan de gestión de riesgos, el laboratorio titular está obligado realizar un estudio postautorización que evalúe la seguridad cardiovascular, el cual está previsto que finalice en 2019 (2).

Es recomendable evaluar la situación cardiovascular de los pacientes antes de iniciar tratamiento con lesinurad y realizar un seguimiento periódico de los posibles efectos adversos cardiovasculares. Lesinurad no está recomendado en pacientes con angina inestable, insuficiencia cardíaca clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), hipertensión no controlada y eventos cardiovasculares recientes.

#### *Poblaciones especiales*

La frecuencia de reacciones adversas renales en pacientes con insuficiencia renal fue numéricamente mayor que en la población general de los estudios controlados. No obstante, en el grupo de pacientes con insuficiencia renal moderada, hubo pocas diferencias entre los grupos de tratamiento (12,7 %, 16,3 % y 13,3 % para la dosis de 200mg, 400mg y placebo, respectivamente).

En los estudios controlados con placebo se incluyó un número reducido de pacientes ancianos (65-84 años), sólo un 1,5 % y un 3,1 % de mayores de 75 años; por lo tanto los datos clínicos, tanto de eficacia como de seguridad, son muy limitados en esta población. Lesinurad debe utilizarse con precaución en ancianos, especialmente en aquellos >75 años.

La información sobre el uso de lesinurad en pacientes con insuficiencia hepática es escasa.

La representación de pacientes con afectación grave en los ensayos clínicos fue muy limitada.

## **DISCUSIÓN**

Lesinurad es un inhibidor selectivo del transportador URAT1 que está autorizado en combinación con un inhibidor de la xantina-oxidasa para el tratamiento de hiperuricemia en pacientes con gota (con o sin tofos). Su eficacia y seguridad se han evaluado en tres ensayos fase III, en dos de ellos añadido a alopurinol y en el tercero añadido a febuxostat.

La variable principal de estos estudios, la proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ácido úrico <5,0 mg/dl (estudio CRYSTAL) o <6,0 mg/dl (CLEAR 1 y CLEAR 2) a los 6 meses de tratamiento, es una variable subrogada, lo cual conlleva ciertas limitaciones. La principal limitación es que no se ha establecido una

relación directa entre la disminución de los niveles plasmáticos de ácido úrico y la aparición de crisis agudas de gota. Esto es debido en parte a que la relación entre estos dos factores es bastante compleja. Sin embargo, la presencia de hiperuricemia es un requisito imprescindible para que se desarrolle la enfermedad, por lo que existe una relación etiopatológica entre los niveles de ácido úrico y la aparición de la enfermedad. Asimismo, en la práctica clínica, el tratamiento farmacológico destinado a reducir los niveles plasmáticos de ácido úrico, forma parte del manejo de la enfermedad y se ha descrito que existe una relación directa entre la reducción de los niveles plasmáticos de ácido úrico y la velocidad de disolución de tofos (12). Por lo tanto, la elección de disminución de ácido úrico sérico como variable subrogada se considera aceptable, tanto desde un punto de vista regulatorio como clínico.

En general, la población incluida en los estudios en combinación con alopurinol (CLEAR1 y CLEAR 2) puede considerarse una población con afectación leve, tal y como sugieren los modestos niveles basales de ácido úrico sérico (mediana de concentración de 6,8 mg/dL) y el porcentaje de pacientes con al menos un tofo en la visita basal (14,3 %-23,6 % respectivamente).

Los datos sobre la eficacia de lesinurad en pacientes con niveles > 8 mg/dl son limitados, ya que se incluyó un número reducido de pacientes en los estudios pivotales. En este subgrupo, el porcentaje de pacientes que alcanzó niveles <6 mg/dL a los 6 meses fue algo menor que en la población general (31,3 %, agrupando los resultados para la dosis de 200 mg de los estudios CLEAR 1 y 2), pero estadísticamente significativos frente a placebo (8,8 %, agrupando los resultados de los estudios CLEAR 1 y 2) (2).

Con respecto a las dosis de alopurinol empleadas, se utilizaron dosis habituales en la práctica clínica (300 mg), ya que no se suelen emplear dosis más altas (dosis máxima autorizada 900 mg) por el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves. El 90 % de pacientes fueron tratados con la dosis de 300mg, con 4,6 %- 9,3 % de pacientes tratados con dosis >300mg.

#### Eficacia

##### *Combinación con alopurinol*

En los estudios CLEAR 1 y CLEAR 2, la combinación lesinurad 200mg+alopurinol obtuvo resultados estadísticamente significativos en comparación con alopurinol en monoterapia para la variable principal aunque no se obtuvieron diferencias significativas para las variables secundarias (% de pacientes que requirieron tratamiento de crisis agudas de gota y resolución de tofos). Asimismo, los datos disponibles indican que estos resultados se mantienen a largo plazo (24 meses).

En general los resultados obtenidos pueden considerarse modestos, sin embargo la combinación lesinurad con alopurinol podría tener valor particular en pacientes con una necesidad de manejo intensivo de la hiperuricemia para prevenir el daño estructural, como son pacientes con artritis gotosa crónica, pacientes con tofos (sintomáticos o no) y pacientes con sintomatología frecuente ( $\geq 2$  crisis/año, con o sin presencia de tofos) (13).

##### *Combinación con febuxostat*

En el estudio CRYSTAL la dosis de lesinurad 200mg + febuxostat no demostró ser superior a febuxostat en monoterapia con respecto a su variable principal (proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ácido úrico <5,0 mg/dL a los 6 meses de tratamiento), quizás debido en parte a que los pacientes incluidos partían de cifras basales de ácido úrico modestas. En un análisis por subgrupos predefinido, en los pacientes considerados no respondedores (niveles > 5 mg/dl tras 3 semanas de tratamiento con febuxostat 80mg/dl) sí se observaron diferencias significativas respecto a placebo en la variable principal, aunque estos resultados no se analizaron mediante un test de interacción.

Para el objetivo secundario (resolución de tofos), el tratamiento con lesinurad demostró ser más eficaz que el tratamiento con placebo (55,8 % vs 31,3 %,  $P<0,05$ ) en cuanto a la reducción del área de los tofos. Los resultados a los 12 meses de tratamiento, aunque favorecieron numéricamente a la combinación, fueron en general modestos.

#### Seguridad

En general, lesinurad parece tolerarse aceptablemente.

El perfil de seguridad renal de lesinurad es de especial interés. En general, las reacciones adversas renales fueron más frecuentes en el grupo de lesinurad que en placebo, generalmente de intensidad leve-moderada y causaron la suspensión del tratamiento de forma infrecuente.

Los datos disponibles hasta el momento no permiten descartar que la combinación de lesinurad con un inhibidor de la xantina-oxidasa tenga un impacto negativo en la seguridad cardiovascular ni se ha podido establecer una relación causal con lesinurad. Asimismo, en la actualidad no se disponen de datos de morbimortalidad a largo plazo. Por lo tanto, como parte de un compromiso post-autorización, está prevista la realización de un estudio diseñado para evaluar la seguridad cardiovascular a más largo plazo.

##### *Poblaciones especiales*

En los pacientes con insuficiencia renal, los resultados de eficacia fueron concordantes con los de a población general de los estudios. En cuanto a la seguridad, se observó un ligero aumento numérico en la frecuencia de reacciones adversas en los tratados con la combinación, en comparación con placebo.

La representación de ancianos mayores de 75 años fue reducida, con un 1,5 y 3,1 % pacientes. Por lo tanto, los datos clínicos, tanto de eficacia como de seguridad, son muy limitados y se recomienda usar lesinurad con precaución en estos pacientes.

## **CONCLUSIÓN**

Lesinurad es un inhibidor selectivo del transportador URAT1 que está autorizado en combinación con un inhibidor de la xantina-oxidasa para el tratamiento de hiperuricemia en pacientes con gota (con o sin tofos) que no han alcanzado las concentraciones séricas de ácido úrico deseadas con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina oxidasa en monoterapia (8).

La combinación lesinurad 200mg con un inhibidor de la xantina-oxidasa (alopurinol o febuxostat) ha demostrado reducir los niveles plasmáticos de ácido úrico en la población estudiada, aunque no se han observado beneficios en relación con la reducción de las crisis agudas.

El uso de la combinación se asocia a un riesgo potencial de reacciones adversas renales y en la actualidad existen ciertas incertidumbres sobre sus efectos en el perfil de seguridad cardiovascular.

Los datos clínicos tanto en pacientes con afectación grave como en pacientes mayores de 75 años son muy limitados.

Dado que la eficacia se basa fundamentalmente en una variable intermedia, como la uricemia, y debido a la existencia de incertidumbres sobre seguridad renal y cardiovascular, el uso de lesinurad se plantearía en pacientes con una afección sintomática relevante y cuya hiperuricemia no ha respondido adecuadamente con alopurinol o febuxostat a dosis máximas toleradas. Sin embargo, es necesario resaltar que los pacientes con afección grave fueron escasamente representados en los ensayos clínicos de lesinurad, lo cual plantea un problema para posicionar dicho medicamento. En cualquier caso, el uso en pacientes con enfermedad renal o cardiovascular previa deberá valorarse caso a caso y de forma cuidadosa.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Zurampic®, que ha sido financiado en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, está indicado en adultos para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con una afección sintomática relevante y cuya hiperuricemia no ha respondido adecuadamente con alopurinol o febuxostat a dosis máximas toleradas, restringiéndose su uso combinado con febuxostat únicamente cuando se haya utilizado previamente en combinación con alopurinol o cuando éste esté contraindicado. Además, se mantienen las consideraciones realizadas en el apartado de conclusiones sobre la utilidad y posicionamiento de lesinurad.

## REFERENCIAS

1. Guía de la SER para el manejo de la Gota. Disponible en: <http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GPCGota13.pdf>.
2. EPAR zurampic. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003932/WC500203069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003932/WC500203069.pdf).
3. De Miguel E et al. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):157-8.
4. Mikuls T, Saag K. New insights into gout epidemiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18:199-203
5. Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):811-27.
6. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HRJ, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:267-72.
7. Ioachimescu et al. Serum Uric Acid Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58 (2): 623-630.
8. Kim S et al. Clinical and health care use characteristics of patients newly prescribed allopurinol, febuxostat and colchicine for gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(12): 2008-2014.
9. Ficha técnica de Zurampic. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003932/WC500203066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003932/WC500203066.pdf)
10. Saag K.G, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, et al. Lesinurad Combined With allopurinol. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). *Arthritis & Rheumatism*. 2017; 69 (1): 203-212.
11. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum Dis*. 2016; 0:1-10.
12. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Piojan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 47 (4): 356-60.
13. Khanna D et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-Pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(10): 1431-1446.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Concepción Payares Herrera**

Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro. Farmacología Clínica.

**Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección de Farmacia Servicio Navarro de Salud**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Reumatología, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.