

Lesinurad per al tractament de la hiperuricèmia en pacients amb gota

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

4 d'abril de 2018



CatSalut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català
de la Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M^a de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Montserrat Gasol, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Pilar Hereu, Susana Lastra Rosa Madrideojos, Amando Martín-Zurro, Manuel Masegosa, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Ruth Puig-Peiró, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Pere Simonet, Antoni Vallano, Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: César Díaz Torné (Unitat de Reumatologia, Unitat d'Artropaties Microcristalines de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Maria Jesús Gelado (metgessa de família, ABS Celrà, Institut Català de la Salut), Basilio Rodríguez Díez (Servei de Reumatologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron - Servei de Reumatologia, AECT Hospital Cerdanya).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Diego Mena i Andrea Molina.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Lesinurad per al tractament de la hiperuricèmia en pacients amb gota. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – catsalut.gencat.cat

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	6
3. Àrea descriptiva del medicament	8
3.1. Mecanisme d'acció.....	8
3.2. Indicacions i data d'autorització	8
3.3. Posologia i forma d'administració	8
3.4. Utilització en poblacions especials	9
3.5. Dades farmacocinètiques.....	9
4. Evidència disponible.....	9
5. Avaluació de l'eficàcia	10
5.1. Assaigs clínics.....	10
6. Avaluació de la seguretat	13
6.1. Esdeveniments adversos.....	13
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions.....	15
6.3. Pla de gestió de riscos	16
7. Validesa interna i aplicabilitat	16
8. Àrea econòmica.....	19
8.1. Cost incremental	19
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	19
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	21
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	21
Avaluacions per altres organismes.....	23
Annex 2. Diagnòstic sense anàlisi del líquid sinovial.....	23
Bibliografia	24

1. Punts clau

- Lesinurad és un nou uricosúric que actua inhibint el transportador d'urat 1 (URAT-1). Està autoritzat en combinació amb un inhibidor de la xantina-oxidasa (IXO) per al tractament adjuvant de la hiperuricèmia en adults amb gota que no han assolit les concentracions sèriques d'àcid úric desitjades amb una dosi adequada d'un IXO.
- És el primer fàrmac hipouricemiant aprovat en combinació amb un IXO. S'ha finançat en els casos d'afecció simptomàtica rellevant i hiperuricèmia que no ha respost adequadament a al-lopurinol o febuxostat a dosis màximes tolerades. Es restringeix l'ús de lesinurad combinat amb febuxostat únicament quan s'hagi utilitzat prèviament en combinació amb al-lopurinol o quan aquest estigui contraindicat. Si s'interromp el tractament amb l'IXO, cal suspendre lesinurad.
- Abans d'iniciar lesinurad, s'ha de titular correctament l'al-lopurinol fins a la dosi màxima tolerada (100-900 mg). La dosi mínima recomanada d'al-lopurinol és de 300 mg, o 200 mg en pacients amb insuficiència renal lleu-moderada (aclariment de creatinina [ClCr] = 30-59 ml/min).
- Tots els estudis de lesinurad són respecte a placebo i no es disposa de comparacions directes amb cap altre hipouricemiant.
- Lesinurad, en combinació amb l'al-lopurinol, ha demostrat reduir els nivells d'àcid úric de forma estadísticament i clínicament rellevant respecte a placebo, amb una taxa de pacients que assoleixen l'objectiu terapèutic un 26-32% més alta que la monoteràpia amb al-lopurinol, amb un efecte mantingut als 2 anys. No ha mostrat disminuir la uricèmia als sis mesos en combinació amb febuxostat, ni una reducció dels atacs aguts de gota o del nombre de tofus amb cap dels dos IXO.
- Tot i que en els estudis s'ha observat una tolerància acceptable al tractament, presenta algunes incerteses de seguretat rellevants a nivell renal i cardiovascular (CV).
- Lesinurad, especialment a dosis de 400 mg i en monoteràpia, es va associar amb toxicitat renal. Amb la dosi autoritzada de 200 mg en combinació amb un IXO, els esdeveniments renals van ser menys freqüents i habitualment es van resoldre sense necessitat de retirar el fàrmac. Es recomana monitorar la funció renal de forma periòdica, precaució en els pacients amb ClCr = 30-45 ml/min atès que l'experiència és limitada i està contraindicat en pacients amb ClCr < 30 ml/min.
- La incidència d'esdeveniments CV totals amb lesinurad va ser similar a placebo, però la d'esdeveniments CV majors va ser superior, especialment en els pacients d'alt risc CV (7,0-7,6% vs. 1,9%). No es pot establir una relació causal pel baix nombre d'esdeveniments, però la seguretat CV no ha quedat establerta i l'EMA va sol·licitar un estudi postcomercialització. No s'ha d'utilitzar en pacients inestables o amb esdeveniments CV recents i es recomana valorar el balanç benefici-risc en pacients amb malaltia CV estable.
- El cost de lesinurad en combinació amb al-lopurinol és similar al de febuxostat en monoteràpia i superior a la resta d'hipouricemiant o combinacions.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENT PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES

(CATEGORIA C)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La gota és una patologia inhabilitant i crònica provocada pel dipòsit de cristalls d'urat monosòdic (UMS) i la conseqüent inflamació de les zones articulars, periarticulars i subcutànies. Les manifestacions clíniques associades són els episodis recurrents d'artritis aguda, artropaties cròniques, tofus (acumulacions de cristalls d'UMS) i nefropaties (nefrolitiasi per àcid úric o nefropatia crònica).^[1-3]

Tot i que es proposen diferents classificacions de les etapes de la gota, clàssicament es diferencien tres fases que es poden superposar. En primer lloc, els atacs aguts d'artritis gotosa, provocats per l'acumulació de cristalls d'UMS i la resposta inflamatòria conseqüent. Aquests són habitualment monoarticulars, en les extremitats inferiors, nocturns o a primera hora del matí i poden causar dolor articular, envermelliment, calor, inflamació i discapacitat de l'articulació. Després es presenta l'anomenat període intercrític, una fase asimptomàtica entre els diferents atacs aguts, de durada variable, i que sol disminuir amb el progrés de la malaltia. Per últim es pot presentar la gota crònica, on els símptomes es mantenen durant els períodes intercrítics, la inflamació pot arribar a ser persistent i els pacients poden desenvolupar tofus.

El diagnòstic definitiu de la gota es basa en l'observació directa dels cristalls d'UMS en el líquid sinovial o en els tofus de l'articulació afectada. No obstant això, el diagnòstic freqüentment és clínic basat en la història del pacient, l'exploració física, i diferents proves de laboratori i d'imatge (vegeu [l'annex 2](#)).^[4-7]

La prevalença de la gota augmenta amb l'edat i varia segons la regió geogràfica, encara que hi ha descrites prevalences > 10% en determinats grups ètnics, s'estima un valor mitjà d'un 1-2% en els països del nostre entorn.^[1-2,4,8-9] La incidència és aproximadament d'1-2 casos per 1.000 persones/any, tot i que depèn molt del país i de la metodologia per estimar-la.^[2,10] Diversos factors de risc estan associats amb el desenvolupament de la gota (sexe masculí, edat, exposició a alcohol, medicaments concomitants i altres comorbiditats), però els dos factors principals que predisposen a la gota són la hiperuricèmia crònica i les característiques locals del teixit que faciliten la nucleació i el creixement dels cristalls d'UMS. Amb l'excepció de certes síndromes monogenètiques rares, la gota és un trastorn complex causat per múltiples factors de risc vinculats directament o indirectament a aquests dos factors.^[1-2]

La hiperuricèmia es defineix com una concentració d'àcid úric (C_{AU}) sèric superior al llindar de saturació fisiològic, 6,8 mg/dl, que a la pràctica es considera a partir de 7,0 mg/dl. És un factor necessari, però no suficient per al desenvolupament de la malaltia, ja que la majoria de pacients amb hiperuricèmia no desenvolupen gota. La prevalença de la hiperuricèmia es troba al voltant del 10%, i només aproximadament el 10% dels pacients hiperuricèmics desenvolupen gota, la resta de casos es consideren hiperuricèmia asimptomàtica.^[11]

Habitualment es classifica la hiperuricèmia en primària (més freqüent), quan no està produïda per un fàrmac o per una malaltia concomitant, o en secundària, en el cas contrari.^[2,3,8] Les causes de la hiperuricèmia són la disminució de l'excreció renal d'àcid úric o la sobreproducció d'aquest.^[11]

Diversos estudis epidemiològics relacionen la hiperuricèmia amb un augment d'esdeveniments CV i la gota amb un augment de la mortalitat, especialment CV.^[12-17] La càrrega de la malaltia és important, tant en termes socials com econòmics, ja que afecta negativament la qualitat de vida i la productivitat laboral, sobretot en pacients refractaris al tractament hipouricèmiat, atès que en el transcurs de la malaltia la freqüència dels episodis d'artritis i el nombre d'articulacions afectades sol augmentar.^[2,9,17-18]

En un estudi d'utilització de recursos realitzat a Catalunya, la prevalença i la incidència de gota van ser similars a les esmentades. El cost mitjà per pacient va ser de 2.228,6 € en el període de seguiment (24 mesos), derivat principalment dels costos de l'atenció primària i de la prestació farmacèutica, amb una despesa superior en pacients amb ≥ 3 atacs/any respecte als que van presentar un nombre menor d'atacs.^[19] En la gota refractària, el cost sanitari incremental pot ser molt alt.^[20-21]

2.2. Tractament de la malaltia

En el maneig de la gota es diferencien tres tipus de tractament: el tractament dels atacs aguts de gota, l'eliminació i profilaxi dels dipòsits d'UMS amb hipouricèmiants per prevenir els atacs durant el període intercrític i la profilaxi antiinflamatòria quan s'inicia un hipouricèmiat.

El tractament dels episodis aguts s'ha d'iniciar al més aviat possible i la seva durada és variable, habitualment entre alguns dies i setmanes. Té l'objectiu de disminuir el dolor i la discapacitat de l'articulació. El tractament d'elecció és farmacològic i es basa en els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), la colquicina i els glucocorticoides.^[2-3,9,22-23] Existeixen alternatives per als casos recurrents i resistents a tots el fàrmacs anteriors, com el cas de canakinumab.

La profilaxi dels atacs aguts té dos objectius principals: prevenir o revertir el dipòsit d'UMS i evitar la recurrència dels atacs. El tractament es pot classificar en tres grups: no farmacològic, farmacològic i quirúrgic. Existeix evidència que el compliment del tractament no farmacològic millora el pronòstic de la malaltia i, per tant, s'ha de continuar durant tot el curs de la patologia i té la mateixa rellevància que el tractament farmacològic.^[2,23] S'ha d'individualitzar i es basa en educació terapèutica, modificació de les causes reversibles d'hiperuricèmia (dieta, sobrepès, ingesta d'alcohol, medicació concomitant, hidratació, etc.) i en el control de les comorbiditats (hipertensió [HTA], malaltia renal crònica [MRC], malaltia CV, etc.).^[2,3] La cirurgia s'utilitza en pacients molt complexos, amb dolor intractable o complicacions rellevants degudes al tofus (infeccions, compressió dels nervis, deformitat de l'articulació, etc.), i habitualment s'utilitza com a última línia de tractament quan s'han esgotat la resta d'alternatives.

Diversos estudis prospectius i retrospectius han relacionat la teràpia hipouricèmiat amb una menor incidència d'atacs de gota i una menor progressió radiològica, a més de demostrar que, a uricèmies menors, major velocitat de disminució dels tofus.^[24-29]

No hi ha consens sobre quan s'ha d'iniciar el tractament farmacològic hipouricèmiat i, en general, es recomana discutir el balanç benefici-risc de l'inici amb els pacients amb gota. Segons les diferents guies, el tractament té especial indicació en els pacients amb atacs recurrents (≥ 2 atacs/any), amb presència de tofus, taxa de filtrat glomerular CICr < 60 ml/min o urolitiasi, i en

menor grau, en pacients tractats amb diürètics, pacients joves, amb uricèmies molt elevades (> 8 mg/dl) i amb comorbiditats. L'objectiu terapèutic amb més consens és el de < 6 mg/ml, tot i que es poden recomanar nivells més baixos per disminuir la carga de cristalls d'UMS més ràpidament, sobretot en la gota greu.^[2-3,6,22-23,25,29]

Hi ha dos tipus d'hipouricemiant segons el seu mecanisme d'acció: els inhibidors de la xantina-oxidasa (IXO) i els uricosúrics. Els IXO (al-lopurinol i febuxostat) disminueixen la producció d'àcid úric i estan recomanats com a primera línia de tractament. El fàrmac d'elecció continua sent l'al-lopurinol, degut al seu perfil d'eficàcia i seguretat, i a una gran experiència d'ús. El febuxostat es considera una alternativa quan l'al-lopurinol està contraindicat o no es toleren les dosis necessàries per assolir l'objectiu terapèutic.^[6,9]

Està descrit que aproximadament el 40-80% dels pacients no assoleixen l'objectiu d'uricèmia amb un IXO en monoteràpia.^[32] L'estudi transversal GEMA-2^[33], realitzat en unitats de reumatologia espanyoles, va reportar que aproximadament un terç dels pacients amb gota tractats amb una monoteràpia tenien C_{AU} fora de l'objectiu terapèutic.

En aquests casos, les guies clíniques recomanen associar un uricosúric a l'IXO escollit, ja que hi ha evidència que la biteràpia és més eficaç que la monoteràpia, i l'addició és racional ja que es complementen dos mecanismes d'acció, l'IXO disminueix la producció d'úric i l'uricosúric augmenta la seva eliminació. D'entre els uricosúrics destaquen el probenecid, la sulfipirazona i la benzbromarona, tot i que els dos primers no estan comercialitzats a Espanya. L'únic uricosúric disponible actualment en el nostre entorn, i únicament com a monoteràpia, és la benzbromarona, un inhibidor de l'URAT1 que disminueix la reabsorció renal de l'àcid úric. Només està indicat quan no es tolera l'al-lopurinol en determinades condicions (gota greu amb necessitat imprescindible d'hipouricemiant, hiperuricèmia amb MRC o trasplantament renal [amb $ClCr > 20$ ml/min]) i sota condicions restringides de dispensació, perquè es van detectar reaccions hepàtiques greus.^[30]

Recentment s'ha autoritzat **lesinurad**, un nou uricosúric indicat com a teràpia adjuvant a un IXO per al tractament de la hiperuricèmia en els pacients amb gota que no assoleixen l'objectiu terapèutic en monoteràpia. Inhibeix la recaptació de l'àcid úric a l'antagonitzar l'URAT1 i, per tant, disminueix la uricèmia.^[30]

Paradoxalment, la instauració d'un hipouricemiant o la modificació de la seva dosi pot desencadenar atacs aguts de gota, amb un risc especialment alt si el descens d'uricèmia és molt bruscat, es postula que probablement com a conseqüència de la remodelació dels dipòsits de cristalls d'UMS durant la redissolució. Així, es recomana prescriure profilaxi antiinflamatori quan s'inicia l'hipouricemiant, començar l'hipouricemiant a dosis baixes i escalar la dosi gradualment fins a arribar a l'objectiu terapèutic.^[29,31]

La majoria de guies recomanen colquicina com a profilaxi d'elecció i, com a alternativa, els AINE a dosis baixes, sempre que no es presentin contraindicacions com la MRC o la insuficiència cardíaca (IC), comorbiditats relativament freqüents en la població amb gota. No hi ha dades de la possible utilitat dels glucocorticoides, per la qual cosa no es recomanen. Tot i que no hi ha consens en la durada d'aquesta profilaxi, en base als estudis disponibles, es recomana mantenir-la aproximadament 5-6 mesos i reavaluar-la posteriorment.^[2,6,22,23,34]

3. Àrea descriptiva del medicament^[34]

Taula 1. Característiques de lesinurad

Lesinurad (Zurampic®)	
Laboratori	Grünenthal GmbH
Presentacions	Zurampic® 200 mg; 30 comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa
Codi ATC	M04AB05
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	01.10.2018
Condicions de dispensació	Recepta mèdica. Visat d'inspecció: en combinació amb un IXO, està indicat en adults per al tractament de la hiperuricèmia en pacients amb una afecció simptomàtica rellevant i la hiperuricèmia no ha respost adequadament amb al·lopurinol o febuxostat a dosis màximes tolerades i se'n restringeix l'ús combinat amb febuxostat únicament quan s'hagi utilitzat prèviament en combinació amb al·lopurinol o quan aquest estigui contraindicat.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Lesinurad és un inhibidor selectiu de l'URAT1, el transportador responsable de la major part de la reabsorció renal de l'àcid úric. Provoca un augment de l'excreció d'aquest i disminueix la uricèmia. També inhibeix l'OAT4, un altre transportador implicat en la hiperuricèmia induïda per diürètics.

Només s'ha d'utilitzar combinat amb un IXO. Ambdós fàrmacs tenen mecanismes d'acció complementaris: per un costat es disminueix la producció de l'àcid úric i per l'altre s'augmenta l'excreció.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA (18.02.2016): en combinació amb un IXO, lesinurad està indicat en adults per al tractament adjuvant de la hiperuricèmia en pacients amb gota (amb o sense tofus) que no han assolit les concentracions sèriques d'àcid úric desitjades amb una dosi adequada d'un IXO en monoteràpia.

FDA (22.11.2015): lesinurad és un inhibidor del transportador URAT1 indicat en combinació amb un IXO per al tractament de la hiperuricèmia associada a la gota en pacients que no han aconseguit nivells sèrics d'àcid úric desitjables amb un IXO. Limitacions d'ús: no es recomana per al tractament de la hiperuricèmia asimptomàtica i no s'ha d'utilitzar com a monoteràpia.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada i màxima de lesinurad és de 200 mg una vegada al dia al matí. S'ha de prendre de forma conjunta amb un IXO i amb aliments. En el cas de l'al·lopurinol, la dosi mínima recomanada és de 300 mg, o 200 mg en pacients amb ClCr = 30-59 ml/min. Si s'interromp l'IXO, s'ha d'aturar el tractament amb lesinurad. S'ha d'informar els pacients que romanguin ben hidratats i que l'incompliment d'aquestes instruccions podria augmentar el risc d'esdeveniments renals.

Es recomana la profilaxi de les crisis gotoses a l'inici del tractament amb lesinurad amb colquicina o un AINE durant un mínim de 5 mesos.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No cal ajustar la dosi en funció de l'edat; no obstant això, els pacients d'edat més avançada són més propensos a una disminució de la funció renal. L'experiència en pacients d'edat molt avançada (> 75 anys) és limitada.
Pediatría	No es disposa de dades i no s'ha establert la seguretat ni l'eficàcia en < 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	Contraindicat en pacients amb IR greu (ClCr < 30 ml/min), MRC terminal, pacients en diàlisi o en receptors de trasplantament de ronyó. En pacients amb IR moderada/lleu (ClCr = 30-89 ml/min) no cal ajustar la dosi però s'ha d'usar amb precaució en ClCr = 30-45 ml/min.
Insuficiència hepàtica (IH)	No cal ajustar la dosi en pacients amb IH lleu o moderada (Child-Pugh A i B). En pacients amb IH greu (Child-Pugh C) no s'ha estudiat, per la qual cosa no es pot fer una recomanació posològica.
Embaràs i lactància	No s'ha d'usar durant la lactància ni durant l'embaràs per manca de dades. Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar altres mètodes anticonceptius, ja que l'eficàcia dels anticonceptius hormonals pot disminuir.

3.5. Dades farmacocinètiques

La biodisponibilitat de lesinurad és aproximadament del 100% i s'assoleix la concentració màxima a les 1-4 hores. Presenta una unió elevada a proteïnes plasmàtiques i un metabolisme oxidatiu via citocrom P450 2C9. Es desconeix si els metabòlits contribueixen a l'efecte hipouricèmic de lesinurad. S'excreta majoritàriament per l'orina amb una semivida d'eliminació de 5 hores.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins al desembre de 2017. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de lesinurad en combinació amb un IXO per al tractament hipouricèmic en pacients amb gota prové principalment de tres estudis pivots fase III, dos en combinació amb al-lopurinol i un en combinació amb febuxostat.

Estudis pivots:

- **Estudi Clear I**^[35] (301). (NCT01510158): assaig clínic aleatoritzat (ACA) en combinació amb al-lopurinol, controlat amb placebo, amb cegament doble i de 12 mesos de durada.
- **Estudi Clear II**^[36] (302). (NCT01493531): ACA en combinació amb al-lopurinol, controlat amb placebo, amb cegament doble i de 12 mesos de durada.
- **Estudi Crystal**^[37] (304). (NCT01510769): ACA en combinació amb febuxostat, controlat amb placebo, amb cegament doble i de 12 mesos de durada.

Els tres estudis disposen d'una fase d'extensió oberta de 12 mesos addicionals de tractament en les quals tots els pacients rebien un IXO més lesinurad. Tot i que els resultats definitius no estan publicats, a l'EPAR^[32] s'inclouen dades d'anàlisis provisionals.

No s'inclouen els ACA de lesinurad en monoteràpia ni els assaigs clínics en fase II. A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR^[33] en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Els estudis pivots són ACA amb cegament doble i de 12 mesos de durada on es va aleatoritzar els pacients a rebre placebo, 200 o 400 mg de lesinurad en combinació amb un IXO. El disseny dels diferents ACA és molt similar, amb la diferència que en els estudis Clear l'IXO utilitzat va ser l'al-lopurinol i a l'estudi Crystal el febuxostat. Entre els dos ACA Clear la diferència és la procedència de la població, ja que en el Clear I només es va incloure població estatunidenca.

Taula 3. Característiques dels estudis pivots

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Clear I (Saag <i>et al.</i>)	ACA, fase III, MC, CD, grups paral·lels (1:1:1)	607 adults de 18-85 anys amb gota sense resposta adequada (≥ 6 mg/dl dia -7) a ALO.	12 mesos	LSN 200 mg + ALO LSN 400 mg + ALO	PBO + ALO	% de pacients amb $C_{AU} < 6$ mg/dl al mes 6
Clear II (Bardin <i>et al.</i>)		610 adults de 18-85 anys amb gota sense resposta adequada (≥ 6 mg/dl dia -7) a ALO.		LSN 200 mg + ALO LSN 400 mg + ALO	PBO + ALO	
Crystal (Dalbeth <i>et al.</i>)		324 adults de 18-85 anys amb gota i mal control (≥ 8 mg/dl no pretractats i ≥ 6 mg/dl tractats en el cribratge)		LSN 200 mg + FBX LSN 400 mg + FBX	PBO + FBX	% de pacients amb $C_{AU} < 5$ mg/dl al mes 6

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ALO: al-lopurinol; C_{AU} : concentració sèrica d'àcid úric; CD: cegament doble; FBX: febuxostat; MC: multicèntric; LSN: lesinurad; PBO: placebo.

Als estudis Clear es van incloure només pacients pretractats amb al-lopurinol. En canvi, a l'estudi Crystal es van incloure pacients tractats amb qualsevol IXO o no pretractats; tanmateix, el dia -21 tots van iniciar febuxostat, independentment del tractament previ.

Tots els pacients van rebre profilaxi amb colquicina o AINE des del dia -14 fins al cinquè mes. Els pacients que van completar el període d'estudi van incloure's a la fase d'extensió.

Variables utilitzades als assaigs

En tots els estudis pivots es va utilitzar la mateixa variable primària, amb la diferència que en els assaigs Clear l'objectiu va ser una uricèmia < 6 mg/dl i en el Crystal < 5 mg/dl. A la taula 4 es poden consultar les definicions de les variables més rellevants.

Taula 4. Variables utilitzades als estudis pivots

Variables dels assaigs	
Variable principal	Comentaris
% de pacients amb uricèmia < 6 mg/ml / < 5 mg/ml	Mesurat als 6 mesos. Els pacients sense valors al mes 6 van ser considerats com a no responsius.
Variables secundàries	Comentaris
Nombre d'atacs aguts de gota que requereixen tractament del mes 6 al 12.	S'inclouen els pacients tractats amb colquicina, analgèsics o antiinflamatoris. Variable secundària clau només en els estudis Clear. Al Crystal es va analitzar com a altres variables secundàries d'interès.
% de pacients amb resolució de com a mínim un tofus al mes 12.	Es van considerar tofus "objectius" els de mida 5-20 mm. Si qualsevol tofus empitjorava, es considerava el pacient com a no responsiu, independentment dels canvis en la resta de tofus. A l'estudi Clear es va analitzar la població amb ≥ 1 tofus basal i al Crystal tota la població perquè tots els pacients inclosos tenien almenys 1 tofus.

Per evitar la multiplicitat en l'anàlisi de les diferents dosis de lesinurad es va realitzar la correcció de Bonferroni a la variable principal ($p < 0,025$). Les variables secundàries es van analitzar jeràrquicament, de manera que en cas de diferències significatives es procedia a analitzar la variable següent.

Característiques dels pacients inclosos

Tot i que els criteris d'inclusió i d'exclusió van ser semblants en tots els estudis pivots, hi ha algunes diferències. Es van incloure pacients diagnosticats^[38] de gota primària de 18-85 anys amb ≥ 2 atacs aguts en l'últim any. Als estudis Clear tots els pacients havien d'estar en tractament amb al·lopurinol durant un mínim de vuit setmanes a dosis recomanades (≥ 300 mg/dia o ≥ 200 mg/dia en IR moderada) i tenir una uricèmia $\geq 6,5$ mg/dl al cribratge i $\geq 6,0$ mg/dl set dies abans de començar el tractament de l'estudi. D'altra banda, al Crystal tots els pacients havien de tenir almenys un tofus i els valors d'uricèmia en el cribratge havien de ser ≥ 8 mg/dl si no rebien tractament previ i ≥ 6 mg/dl si rebien tractament amb algun IXO.

Els criteris d'exclusió més rellevants van ser: atac agut de gota recent no resolt (≤ 7 dies), embaràs i lactància, patologies musculars i víriques (VIH, hepatitis), càncer durant els 5 anys previs, diagnòstic recent (12 mesos) de patologia CV¹, ClCr < 30 ml/min, elevacions en les transaminases o creatinina-cinasa, disfunció hepàtica, úlcera pèptica, xantínúria i pacients tractats amb altres hipouricèmians i/o fàrmacs que modifiquin la uricèmia.

Les característiques basals van ser similars entre els estudis: $> 90\%$ d'homes, edat mitjana de 51-54 anys, IMC de 32-35 kg/m², 4,8-6,7 atacs de gota l'any previ, i 1,8-2,2 tofus basals. Els estadis de MRC també van ser similars: ≈ 34 -40% de pacients amb ClCr > 90 ml/min i 16-23% amb ClCr < 60 ml/min. Degut als diferents criteris d'inclusió i disseny dels estudis, un 14,3-23,6% dels pacients van tenir tofus en el cribratge dels estudis Clear, i tots els pacients en el Crystal. La uricèmia basal va ser d'aproximadament 7 mg/dl en els estudis Clear vs. 8,7 mg/dl en el cribratge i 5,3 mg/dl com a basal a l'estudi Crystal.

Resultats

En la variable principal es van observar diferències estadísticament significatives respecte a placebo en els estudis pivots amb al·lopurinol, però no en l'estudi amb febuxostat. Tot i que es van avaluar dues dosis de lesinurad, només es presenten els resultats de la de 200 mg atès que és l'única autoritzada (taula 5).

¹Angina inestable, IC (NYHA III-IV), infart agut de miocardi, ictus, tromboembolisme venós, HTA ($< 160/95$ mmHg), tractament amb anticoagulants.

Taula 5. Resultats principals en els assaigs pivots

ACA	Clear I		Clear II		Crystal	
	Combinació amb al·lopurinol				Combinació amb febuxostat	
Resultats	LSN 200 (n = 201)	PBO (n = 201)	LSN 200 (n = 204)	PBO (n = 206)	LSN 200 (n = 106)	PBO (n = 109)
Variable principal						
% pacients amb C _{AU} en objectiu*	54,2%	27,9%	55,4%	23,3%	56,6%	46,8%
Diferència vs. PBO (IC 95%); p	26% (17;36); p < 0,0001	-	32% (23;41); p < 0,0001	-	10% (-3;23); p = 0,1298	-
Variabels secundàries rellevants						
Atacs aguts que requereixen tractament	0,57	0,58	0,73	0,83	1,4	1,2
% pacients amb resolució ≥ 1 tofus	0%	29,4%	31,4%	33,3%	25,5%	21,1%

ACA: assaig clínic aleatoritzat; C_{AU}: concentració sèrica d'àcid úric; IC: interval de confiança LSN: lesinurad; PBO: placebo.

* < 6 mg/dl en els estudis Clear i < 5 mg/dl en l'estudi Crystal.

En l'estudi Crystal les diferències entre el grup de lesinurad 200 mg i el grup placebo no van ser estadísticament significatives en el mes 6; per tant, lesinurad no va demostrar estrictament la superioritat respecte a placebo en combinació amb febuxostat. Tanmateix, sí que hi van haver diferències en la resta de l'assaig i en el subgrup de pacients amb uricèmia basal > 5 mg/dl (44,1% vs. 23,5%).

La diferència absoluta en la reducció de la uricèmia de lesinurad respecte a placebo va ser d'aproximadament 1 mg/dl en ambdós estudis. Les diferències es van mantenir durant tot el període d'estudi i els resultats van ser coherents en els diferents subgrups analitzats.

Pel que fa a les variables secundàries, cap estudi va trobar diferències significatives en les variables secundàries clau i, per tant, no es va continuar amb l'anàlisi estadística. Només en una variable exploratòria del Crystal, la disminució en l'àrea total dels tofus, lesinurad va ser superior a placebo (50,1% vs. 28,3% p < 0,05), sense ajustar per multiplicitat. No es disposa de dades de qualitat de vida.

A l'EPAR es disposa d'anàlisis provisionals no publicades dels estudis d'extensió dels pivots:

- Dels pacients dels estudis Clear (n = 1.213), 718 es van incloure a l'extensió. Els pacients tractats amb placebo van ser realeatoritzats a lesinurad 200 o 400 mg. En el moment d'aquesta anàlisi, 556 pacients havien finalitzat el període de 12 mesos. Els pacients pretractats amb lesinurad van mantenir l'efecte, mentre que els nous pacients aleatoritzats a lesinurad van presentar descensos de la uricèmia similars als observats al Clear. No s'indiquen el nombre d'atacs que requereixen tractament o l'efecte en la resolució dels tofus.
- De l'estudi Crystal (n = 324), 196 es van incloure a l'extensió. Es disposa de dades de 152 pacients per a l'anàlisi. El percentatge de pacients amb resolució completa del tofus va augmentar del mes 12 al 24 del 26,6% al 53,1% per a la dosi de 200 mg. El percentatge de pacients amb atacs amb necessitat de tractament va continuar disminuint fins a un nivell baix (< 10%), però no hi ha grup placebo per poder fer la comparació.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat de lesinurad ha estat avaluada en 3.010 persones (voluntaris sans i pacients). En els estudis fase II/III, 1.779 pacients van estar exposats a més d'una dosi, 1.224 pacients durant 6 mesos i 919 pacients durant 12 mesos aproximadament. Tot i que la dosi de 400 mg no està autoritzada, s'inclou a l'apartat de seguretat per complementar el perfil observat amb la dosi de 200 mg.

En la fitxa tècnica no hi ha cap reacció catalogada com a molt freqüent, i les descrites com a freqüents són: grip, cefalees, reflux gastroesofàgic i augments de la creatinina.

Esdeveniments adversos (EA) més freqüents

Els EA totals i els més freqüents (> 5% en el grup de lesinurad) es mostren a la taula 6.

Taula 6. Incidència d'EA en els estudis pivots

	LSN + IXO (n = 1.021)	PBO + IXO (n = 516)
EA	77,7%	70,3%
EA greus	6,7%	5,6%
Abandonaments per EA	4,6%	3,5%
Infecció del tracte respiratori superior	10,1%	8,5%
Nasofaringitis	9,0%	8,3%
Artràlgia	7,2%	7,9%
Lumbàlgia	6,9%	7,6%
Hipertensió	6,5%	4,8%
Augment de les creatinina	6,1%	2,3%
Cefalea	5,6%	4,1%
Augment de la creatinina-fosfocinasa	5,2%	4,8%

EA: esdeveniments adversos; IXO: inhibidor de la xantina-oxidasa; LSN: lesinurad; PBO: placebo.

Esdeveniments adversos greus

La incidència d'EA greus amb la dosi de 200 mg de lesinurad (4,7%) va ser inferior a placebo (5,6%), però amb la dosi de 400 mg (no comercialitzada) va ser superior (8,6%); aquesta diferència és deguda principalment als EA CV (2% i 2,7% per cada dosi de lesinurad vs. 0,4%).

Morts

Cap de les morts es va relacionar amb el tractament. Notablement, durant tots els estudis del desenvolupament clínic (fase II, III i extensió), tots (11) els EA CV majors (MACE) fatals van ser en el braç de tractament actiu.

Discontinuacions per esdeveniments adversos

La discontinuació de la medicació per EA va ser del 6,3% i 9,4% per lesinurad 200 mg i 400 mg, respectivament, i un 5,4% per placebo.

Altres esdeveniments adversos d'interès

Renals: un comitè independent va avaluar els EA renals. La taxa d'EA renals va ser superior en els ACA en monoteràpia que en la indicació avaluada. A la taula 7 es mostren els resultats d'aquest últim cas.

Taula 7. EA renals més freqüents en els estudis pivots de lesinurad en combinació amb un IXO

	LSN 200 + IXO	LSN 400 + IXO	PBO + IXO
EA renals	5,7%	11,8%	4,5%
EA renal greu	0,0%	1,0%	0,4%
Discontinuació per EA renal	1,2%	3,3%	1,0%
Insuficiència renal aguda	0,0%	0,8%	0,4%
Litiasi	0,6%	2,5%	1,7%
Augment creatinina x2	1,8%	6,7%	0%
Augment creatinina x3	0,8%	2,4%	0%

EA: esdeveniment advers; IXO: inhibidor de la xantina-oxidasa; LSN: lesinurad; PBO: placebo.

La incidència d'EA renals va ser més freqüent en pacients d'edat avançada, CICr basal < 60 ml/min i en aquells amb tofus.

La dosi de 400 mg es va associar a un descens del 2,4% del CICr mantingut fins al mes 12; amb la dosi de 200 mg no es va observar aquesta tendència. Pel que fa als augments de creatinina, un 90% dels casos en els pacients tractats amb la dosi de 200 mg es van resoldre (50% en menys de 14 dies), el 67% sense discontinuar el tractament. Amb lesinurad 400 mg es van resoldre el 80% dels casos, en un període de temps major i només el 57,5% sense interrupció de lesinurad.

CV: un comitè independent va avaluar els EA CV. Un 1% de tots els pacients va patir un MACE i la incidència va ser superior en el grup de lesinurad 400 mg (taula 8). Si s'analitza específicament la població d'alt risc CV (52-57 pacients per braç), la incidència de MACE va ser superior en els grups de lesinurad (7,0-7,6% vs. 1,9% per placebo). Tots els pacients tractats amb lesinurad 200 mg que van patir un MACE tenien antecedents d'IC, ictus o infart de miocardi.

Taula 8. EA CV més freqüents

	LSN 200 + IXO	LSN 400 + IXO	IXO + PBO
MACE	0,8%	1,6%	0,6%
Qualsevol EA CV	3,5%	2,9%	2,9%
Mort CV	0,5%	0,5%	0,0%

CV cardiovascular; EA: esdeveniment advers; IXO: inhibidor de la xantina-oxidasa; LSN: lesinurad; MACE: esdeveniments adversos cardiovasculars majors (inclou ictus no mortal, infarts de miocardi no mortals i morts); PBO: placebo.

A l'EPAR s'indica que, en base a un estudi epidemiològic independent, els pacients del braç de lesinurad van tenir el rang esperat de mortalitat CV dels pacients amb gota.

EA hepatobiliars: tot i que el total d'EA hepatobiliars (principalment esteatosi i EA biliars) van ser lleugerament més habituals amb lesinurad (2,3% lesinurad 200 mg, 1,5% lesinurad 400 mg i 1,2% placebo), no es van detectar diferències en l'elevació dels enzims hepàtics entre els grups. Tres casos de colecistitis i càlculs biliars van ser classificats com a greus amb lesinurad i cap amb placebo, però als 24 mesos no es va observar un augment de la tendència a presentar EA hepatobiliars amb lesinurad.

EA metabòlics: van ser lleugerament majors en el grup de lesinurad degut principalment a una incidència superior de diabetis tipus 2 (2% i 1,8% per lesinurad 200 i 400 mg vs. 0,6% per placebo).

EA gastrointestinals: excepte el reflux gastroesofàgic i el malestar abdominal (per ambdós, 2,7%, 1,4% per lesinurad vs. 0,8% per placebo), no hi va haver tendències clares d'intolerància gastrointestinal associada a lesinurad en els ACA pivots.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a qualsevol excipient.
- Pacients amb síndrome de lisi tumoral o síndrome de Lesch-Nyhan.
- IR greu (ClCr < 30ml/min), MRC terminal, receptors de trasplantament de ronyó o pacients en diàlisi.

Precaucions:

- *EA renals*: lesinurad es va associar amb elevacions de la creatinina sèrica, principalment quan es va administrar en monoteràpia; per tant, no s'ha d'utilitzar en aquesta situació ni superar les dosis recomanades. L'experiència en pacients amb ClCr = 30-45 ml/min és limitada i s'ha d'utilitzar amb precaució. Es recomana valorar la funció renal a l'inici del tractament, periòdicament (p. ex., 4 vegades a l'any) i monitorar els pacients amb elevacions ≥ 1,5 vegades de la creatinina. En cas d'elevació superior al doble, valors > 4,0 mg/dl o simptomatologia de nefropatia, s'ha de suspendre i no reiniciar el tractament.
- *Malaltia CV*: lesinurad no es recomana en pacients amb angina inestable, IC (NYHA III-IV), HTA no controlada o amb un episodi recent (12 mesos) d'infart de miocardi, ictus o trombosi venosa profunda (TVP). En pacients amb malaltia CV estable s'ha de valorar regularment la relació benefici/risc, tenint en compte els beneficis de reduir la concentració d'àcid úric davant del possible augment del risc CV.
- *Crisis agudes de gota*: es recomana la profilaxi amb colquicina o un AINE durant un mínim de 5 mesos a l'inici del tractament amb lesinurad, ja que es podrien produir exacerbacions de gota degut a la mobilització dels dipòsits tissulars d'urat. No és necessari interrompre el tractament durant la crisi aguda de gota.
- *Genotip CYP2C9*: s'ha de tractar amb precaució als metabolitzadors lents del CYP2C9, ja que pot augmentar el possible risc d'EA renals.
- *Hiperuricèmia secundària*: no s'han realitzat estudis en pacients amb hiperuricèmia secundària.

Interaccions clínicament rellevants

- *Substrats del CYP3A*: lesinurad és un inductor lleu-moderat del CYP3A. Es recomana control addicional dels lípids i la pressió arterial en pacients que fan servir hipolipemians o antihipertensius substrats del CYP3A, ja que la seva eficàcia es pot veure reduïda.
- *Anticonceptius hormonal sistèmics*: poden no ser fiables quan s'administren en combinació amb lesinurad atès que disminueix la seva concentració plasmàtica; per tant, les dones en edat fèrtil han d'utilitzar altres mètodes anticonceptius.
- *Inductors i inhibidors del CYP2C9*: l'exposició a lesinurad es pot veure afectada quan s'utilitzen inhibidors (fluconazol) o inductors (carbamazepina) del 2C9, per la qual cosa es recomana precaució i monitoratge de la toxicitat i l'eficàcia, respectivament, de lesinurad.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos de lesinurad només inclou l'IR com a risc important identificat. Considera com a risc important potencial els MACE, principalment en pacients amb antecedents CV.

Es considera que hi ha manca d'informació i/o dades limitades en: nens, embaràs/lactància, IH, ≥ 75 anys, CICr 30-45 ml/min, la inhibició de la bomba exportadora de sals biliars i l'ús en pacients amb polimorfisme de l'epòxid hidrolasa.

Es proposen 4 estudis postcomercialització: un observacional prospectiu per avaluar la seguretat CV, un estudi per avaluar l'impacte de la inhibició de la bomba exportadora de sals biliars en la presència d'EA hepatobiliars, un estudi per analitzar el metabolisme i un estudi específic en pacients amb IR moderada (CICr = 30-45 ml/min). Respecte a l'últim punt es disposa actualment d'una publicació^[39] amb dades conjuntes de dos estudis fase I on es demostra una eliminació menor de lesinurad i una eficàcia més baixa en IR moderada després de dosis úniques de lesinurad.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Els assaigs pivots es consideren estudis amb un disseny i una qualitat acceptable, un risc baix de biaix i un nivell d'evidència 1+ (segons els instruments proposats pel SIGN). L'aleatorització, el seguiment dels pacients, el tipus d'anàlisi de les dades (ITT), l'emascament, la metodologia d'ajust per multiplicitat i el mètode d'imputació de les dades absents es consideren apropiats.

Lesinurad no s'ha comparat amb cap altre hipouricèmiant i només té estudis davant de placebo. En qualsevol cas, és el primer tractament autoritzat en combinació amb un IXO, ja que benzbromarona, l'altre uricosúric disponible en el nostre entorn, només està indicada com a monoteràpia i sota condicions restringides de dispensació per problemes de seguretat hepàtica.

Els estudis pivot van tenir una durada de dotze mesos més dotze addicionals dels estudis d'extensió; tot i ser un tractament habitualment crònic, no hi ha dades a més llarg termini. La variable principal va ser el descens de la uricèmia, una variable subrogada de la patologia, i no es va aconseguir demostrar la disminució d'esdeveniments clínics respecte a placebo, com per exemple dels atacs aguts de gota, cosa que es podria justificar perquè quan s'inicia un hipouricèmiant pot augmentar la taxa d'atacs al mobilitzar els dipòsits d'UMS. En els estudis pivot tampoc es va observar una disminució de la quantitat de tofus i, si bé en els resultats preliminars d'un estudi d'extensió^[37] hi ha una disminució en el nombre de tofus i d'atacs que requereixen tractament, no es pot demostrar que sigui un efecte intrínsec del fàrmac perquè no hi ha braç placebo comparatiu. No obstant això, la hiperuricèmia es considera el principal factor de risc de gota i és imprescindible perquè es desenvolupi la malaltia. A més, la uricèmia és una variable àmpliament utilitzada en els assaigs d'hipouricèmiants i, per tant, es considera acceptable el seu ús.

Quant als criteris d'inclusió, es van utilitzar els criteris de diagnòstic de gota de l'any 1976^[38] que recentment s'han actualitzat^[40], però no s'han modificat d'una manera molt rellevant. La població inclosa es considera representativa de la població diana, majoritàriament eren homes, amb antecedents CV i diferents graus d'IR. La gravetat dels pacients es pot considerar lleu-moderada amb 4,8-6,7 atacs de gota l'any previ i un 14-24% de pacients amb tofus als estudis Clear. El valor

basal d'uricèmia en combinació amb al-lopurinol va ser ≈ 7 mg/dl i a l'estudi Crystal, després de 21 dies de tractament amb febuxostat, va ser de 5,3 mg/dl, però tots els pacients van presentar tofus. S'han de destacar els criteris d'exclusió estrictes, especialment de pacients amb $\text{ClCr} < 30$ ml/min i amb antecedents CV recents, i que la inclusió de pacients d'edat > 75 anys i amb valors d'uricèmia > 8 mg/dl va ser limitada.

En combinació amb al-lopurinol, lesinurad ha mostrat una taxa de pacients que aconseguen l'objectiu terapèutic d'àcid úric superior a placebo, amb reduccions d'uricèmia addicionals al voltant d'1 mg/dl i un efecte mantingut durant dos anys de tractament. Aquesta reducció de la uricèmia es considera clínicament rellevant, i més tenint en compte que no hi ha cap altra alternativa farmacològica amb indicació aprovada en aquest tipus de pacients amb gota no controlats amb un IXO. Tot i que la indicació de lesinurad compren l'ús amb qualsevol IXO, la dosi aprovada de lesinurad en combinació amb febuxostat no ha demostrat estrictament la superioritat respecte a placebo, ja que no es demostren diferències en la variable principal de l'estudi (percentatge de pacients amb $\text{C}_{\text{AU}} < 5$ mg/ml) al mes 6.

Respecte a la seguretat, pel mecanisme d'acció de lesinurad, existeix un risc de saturació d'àcid úric a l'orina que podria comportar toxicitat renal. En l'estudi en monoteràpia^[41], lesinurad 400 mg va provocar una taxa alta d'EA renals (17%). Per aquest motiu no es va aprovar la monoteràpia i la fitxa tècnica recomana suspendre'l si es suspèn l'IXO. En tractament combinat, la dosi de 400 mg va mostrar una incidència d'EA renals totals i greus superior a placebo mentre que amb la dosi de 200 mg van ser de magnitud menor, menys gravetat i resolució més precoç. Per això, es va limitar la dosi màxima a 200 mg/dia i es van introduir diverses advertències de monitoratge periòdic de la funció renal. Degut a la poca experiència, es recomana precaució en els pacients amb $\text{ClCr} = 30\text{-}45$ ml/min i està contraindicat en $\text{ClCr} < 30$ ml/min.

Tot i que en els assaigs pivots la incidència d'EA CV totals va ser similar entre grups, hi ha diferències en el tipus i la gravetat d'aquests amb lesinurad i placebo. La incidència de MACE en la població total va ser superior en el grup de lesinurad 400 mg que placebo, i en els pacients d'alt risc CV la incidència de MACE va ser més alta amb ambdues dosis de lesinurad (vegeu [esdeveniments adversos](#)). D'altra banda, un estudi independent va mostrar que la mortalitat CV observada en els estudis pivot va ser similar a l'esperada per a la població amb gota. El CHMP va considerar que no es pot establir una relació causal ni confirmar definitivament el perfil de seguretat CV de lesinurad, i es va indicar que no s'ha estudiat i no està recomanat en NYHA III-IV, HTA no controlada, ictus, TVP o infart de miocardi en els últims 12 mesos. A més, per confirmar la seguretat CV, es va sol·licitar un estudi postcomercialització com a condició per a l'avaluació positiva del balanç benefici-risc.

No hi ha dades directes que comparin la seguretat CV de lesinurad amb la de la resta d'hipouricemians. Hi ha certa evidència que l'al-lopurinol pot disminuir el risc CV en pacients amb gota.^[42-44] Per febuxostat es va realitzar un estudi comparatiu amb al-lopurinol per establir la seva seguretat CV^[45] ja que en els estudis pivot hi va haver un augment numèric dels EA CV. L'estudi ha finalitzat recentment i encara no està publicat però l'FDA ha emès una alerta^[46] en què informa que s'ha detectat un increment de la mortalitat per causes CV i per qualsevol causa amb febuxostat. En una metanàlisi^[47] que compara la seguretat CV dels hipouricemians no es troben diferències entre

al-lopurinol i febuxostat, ni entre els hipouricèmians i placebo, tot i que inclou relativament pocs pacients per fer aquesta anàlisi.

Un aspecte clau tenint en compte la indicació de lesinurad és l'optimització de la dosi de l'IXO. Respecte a l'al-lopurinol, només un percentatge petit ($\approx 7\%$) dels pacients inclosos en els estudis pivot tenia una dosi basal > 300 mg, tot i que la dosi màxima segons la fitxa tècnica és 900 mg. Aquesta situació és freqüent a la pràctica clínica en el nostre entorn i en altres països similars al nostre^[7,47-48] degut a la toxicitat d'al-lopurinol, principalment a nivell gastrointestinal i les reaccions d'hipersensibilitat. En la majoria dels casos la toxicitat es limita a quadres d'erupcions cutànies lleus i reversibles (0,8%-2%) i només en un 0,4% dels casos pot aparèixer la síndrome d'hipersensibilitat a al-lopurinol que s'acompanya d'una elevada mortalitat (25%).^[2]

En un ACA obert recent^[49] (6 mesos) dissenyat amb l'objectiu de titular la dosi de l'al-lopurinol en monoteràpia fins a nivells objectiu d'uricèmia, la dosi màxima d'al-lopurinol va ser < 300 mg en un 14,4% dels pacients, 300 mg en un 65,4% i > 300 mg en un 20,2%. La proporció de pacients amb $C_{AU} \geq 6.0$ mg/dL va ser del 78% amb < 300 mg, 65% amb 300 mg i 52% amb > 300 mg d'al-lopurinol. Va haver-hi un 1,5% d'erupcions i no es va detectar cap reacció d'hipersensibilitat. Aquest estudi conclou que l'estratègia de titulació de dosi és segura i efectiva, que dosis altes són més eficaces, però que, tot i això, hi ha un percentatge rellevant de pacients que no aconsegueixen l'objectiu d'uricèmia. Per tant, abans d'afegir a l'al-lopurinol un altre fàrmac o substituir aquest, és molt important una correcta titulació de la dosi (p. ex. dosi d'inici de 100 mg/dia i increments de 100 mg cada 2-4 setmanes fins a assolir l'objectiu^[6]).

8. Àrea econòmica

8.1. Cost incremental

Es consideren els comparadors febuxostat i benzbromarona, tot i que es presenten els costos comparats amb tots els hipouricèmians per donar una visió global del cost del tractament farmacològic hipouricèmiat. En la taula 8 es mostren els costos dels d'hipouricèmians disponibles.

Taula 8. Cost dels hipouricèmians disponibles

	Lesinurad + iXO	Al-lopurinol monoteràpia	Febuxostat monoteràpia	Benzbromarona monoteràpia
Presentació	Zurampic® 200 mg; 30 comprimits recoberts	Al-lopurinol 300 mg E.F.G; 30 comprimits	Adenuric® 80 i 120 mg; 28 comprimits recoberts	Urinorm® 100 mg; 30 comprimits
Preu envàs [†]	L: 39,33 € A: 2,81 € F: 37,24 €	2,81 €	37,24 €	16,46 €
Preu unitari	L: 1,311 € A: 0,094 € F: 1,33 €	0,094 €	1,33 €	0,55 €
Cost anual	Combinació Lesinurad + Al-lopurinol: 512,71 € [Combinació Lesinurad + Febuxostat: 963,97 €]	34,19 €	485,45 €	200,26 €
Cost incremental anual (Referència – comparadors) (Percentatge que suposa la diferència)	REF	L+A vs. A: + 478,52 € (+ 1.400 %)	L+A vs. F: + 27,26 € (+ 6 %)	L+A vs. B: + 312,45 € (+ 156 %)
		L+F vs. A: + 929,78 € (+ 2.719 %)	L+F vs. F: + 478,52 € (+ 99 %)	L+F vs. B: + 763,71 € (+ 381 %)

A: al-lopurinol; B:benzbromarona; F:febuxostat; iXO: inhibidor de la xantina oxidasa L: lesinurad;

[†] PVP + IVA – RDL 08/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut, agost 2018.

* Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons dades de dispensació pròpies, a l'últim any (novembre 2016 - octubre 2017) 142.951 pacients van rebre al-lopurinol, febuxostat o benzbromarona a Catalunya amb càrrec al CatSalut. Aproximadament el 95% d'ells van estar tractats amb al-lopurinol, < 5% amb febuxostat i només 173 pacients van ser tractats amb benzbromarona. No obstant això, els 3,9 milions d'euros de despesa en hipouricèmians es reparteixen en una proporció similar al 50% entre l'al-lopurinol i el febuxostat.

Segons dades de l'Institut Català de la Salut en un any, el 65% dels pacients tractats amb un iXO i amb dades analítiques no va tenir els nivells d'àcid úric controlat ($C_{AU} > 6$ mg/ml), tot i que no es disposa de dades d'adherència. El 99% dels tractats amb al-lopurinol van rebre una dosi ≤ 300 mg i un 32,5% dels pacients van rebre 300 mg. No es van controlar un 53% dels tractats amb febuxostat i el 47,3% dels pacients amb una dosi d'al-lopurinol ≥ 300 mg.

Amb aquestes dades, es calcula que el 15,85% dels tractats amb al-lopurinol i un 53% del tractats amb febuxostat compleixen les condicions de fitxa tècnica per intensificar el tractament amb lesinurad, desestimant els pacients amb IR moderada amb una dosi d'al-lopurinol 200-250 mg. Assumint aquests percentatges en tota la població assegurada pel CatSalut, s'estima una població

candidata a rebre tractament de 22.060 pacients tractats amb al·lopurinol i 3.573 amb febuxostat, un total de 25.633 pacients candidats per fitxa tècnica.

Assumint el càlcul conservador del laboratori d'una taxa d'introducció al mercat del 0,82% el primer any, 2,93% el segon any i un 5,21% el tercer any, el nombre de pacients tractats serà 210 el primer any, 751 el segon any i 1.335 el tercer, inclús lleugerament inferior depenent del percentatge de pacients tractats amb febuxostat per contraindicació a l'al·lopurinol.

Mantenint la proporció al·lopurinol/lesinurad actual i amb les taxes d'introducció del laboratori es realitza el càlcul de l'impacte pressupostari a la taula 9.

Taula 9. Estimació de l'impacte pressupostari.

Any	Nombre de pacients candidats a lesinurad	Despesa anual estimada del nou tractament (lesinurad en combinació)	Impacte pressupostari teòric (diferència combinació vs febuxostat monoteràpia a comparadors)	Impacte sobre pressupost total de medicaments
2018	210 (181 lesinurad + al·lopurinol) (29 lesinurad + febuxostat)	120.936 €	18.992 €	+ 0,0007 % (total) + 0,0012 % (recepta)
2019	751 (646 lesinurad + al·lopurinol) (105 lesinurad + febuxostat)	432.491 €	67.918 €	+ 0,003 % (total) + 0,004 % (recepta)
2020	1.335 (1.148 lesinurad + al·lopurinol) (187 lesinurad + febuxostat)	768.808 €	120.733 €	+ 0,005 % (total) + 0,007 % (recepta)

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Sociedad Española de Reumatología. 2013.^[2]**
 - Es recomana iniciar tractament farmacològic hipouricemiant en pacients que no han aconseguit l'objectiu terapèutic (< 6 mg/dL) amb mesures higienicodietètiques (NE 5; GR D; GA 85%²).
 - La selecció de l'hipouricemiant s'ha de basar en les dades d'eficàcia, seguretat i experiència del metge, en la clínica del pacient, la gravetat de la malaltia, les comorbiditats i en les indicacions, recomanacions i restriccions vigents en les fitxes tècniques (NE 5; GR D; GA 91%).
 - Els hipouricemiants disponibles (al·lopurinol, febuxostat i benzbromarona) han mostrat ser molt eficaços per aconseguir l'objectiu quan es prescriuen adequadament (NE 1b; GR A; GA 100%). En pacients amb intolerància a les opcions terapèutiques disponibles podrien ser útils ocasionalment altres uricosúrics, com el probenecid i la sulfinpirazona, si bé aquests no estan comercialitzats a Espanya, per la qual cosa s'hauria de sol·licitar autorització com a medicació estrangera.
 - Actualment, no es pot recomanar un hipouricemiant per sobre dels altres (NE 5; GR D; GA 80%).
 - El tractament farmacològic hipouricemiant s'ha d'iniciar a dosis baixes i escalar si cal de forma progressiva per aconseguir l'objectiu terapèutic d'uricèmia (NE 1b; GR A; GA 100%).
- **The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. British Society for Rheumatology. 2017.^[9]**
 - S'ha de discutir i oferir un hipouricemiant a tots els pacients amb gota, especialment a pacients amb atacs recurrents (≥ 2 atacs en 12 mesos), tofus, gota crònica, lesió articular, ClCr < 60 ml/min, història d'urolitiasi, ús de diürètics i en pacients joves. SoR³: 95%. En un atac agut, l'inici de l'hipouricemiant s'ha de posposar fins al final de la inflamació i quan el pacient no tingui dolor. SoR: 94%.
 - L'objectiu inicial d'uricèmia és < 300 mmol/l [\approx 5 mg/dl], per tal de prevenir la formació de cristalls i dissoldre els existents; com més baixa sigui la C_{AU} , major serà la velocitat de l'eliminació. Després d'alguns anys de tractament, quan els tofus s'han resolt i el pacient roman asimptomàtic, es pot ajustar la dosi dels hipouricemiants per mantenir la uricèmia < 360 mmol/l [\approx 6 mg/dl]. SoR: 97%.
 - Al·lopurinol és l'hipouricemiant de primera línia. S'ha d'iniciar a dosis baixes i augmentar 100 mg cada quatre setmanes fins aconseguir l'objectiu. En pacients amb IR, s'han d'utilitzar increments menors (50 mg) i la dosi màxima també serà menor, però amb el mateix objectiu d'uricèmia. SoR: 97%.
 - Febuxostat es pot utilitzar com a segona línia en pacients que no tolerin l'al·lopurinol, o si l'IR impedeix que l'escalat de dosi d'al·lopurinol permeti assolir l'objectiu. Es recomana començar amb 80 mg/dia i, si cal, augmentar a 120 mg/dia a les quatre setmanes. SoR: 90%.

² GR: grau/força de la recomanació; NE: nivell d'evidència a l'Oxford Center of Evidence-Based Medicine; GA: grau d'acord.

³ SoR (strength of recommendation): grau/força de la recomanació.

- Els uricosúrics es poden utilitzar en pacients resistents o intolerants als IXO. SoR: 92%. Es poden utilitzar en combinació amb un IXO quan no s'aconsegueixi l'objectiu amb dosis òptimes d'aquest. SoR: 88%.
- **Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. European League Against Rheumatism (EULAR). 2016.**^[6]
 - La teràpia hipouricèmia s'ha de considerar/discutir amb tots els pacients amb gota. Està indicada en pacients amb atacs recorrents, tofus, artropaties o càlculs renals. Es recomana l'inici precoç en < 40 anys, > 8,0 mg/dL C_{AU} i comorbiditats (IR, HTA, IC, malaltia isquèmica).
 - S'ha de controlar i mantenir la C_{AU} < 6 mg/dL. Per als pacients amb gota greu (tofus, artropaties cròniques, atacs freqüents) es recomana un objectiu inferior (< 5 mg/dL) per facilitar una dissolució més ràpida dels cristalls. No es recomanen nivells < 3 mg/dL a llarg termini.
 - Els hipouricèmians s'han d'iniciar a una dosi baixa i escalar fins que s'aconsegueixi l'objectiu. S'han de mantenir uricèmies < 6 mg/dl indefinidament.
 - En pacients amb funció renal normal, es recomana l'al·lopurinol, començant amb una dosi baixa i augmentant 100 mg cada 2-4 setmanes si és necessari. Si no es pot assolir l'objectiu amb al·lopurinol optimitzat, s'ha de canviar a febuxostat, un uricosúric o una combinació. El febuxostat o un uricosúric també estan indicats si no es tolera l'al·lopurinol.
 - En pacients amb IR, la dosi d'al·lopurinol s'ha d'ajustar al ClCr. Si no es pot assolir l'objectiu, s'ha de canviar a febuxostat o benzbromarona ± al·lopurinol (en combinació no autoritzats en el nostre entorn), excepte en pacients amb una ClCr < 30 ml/min.
- **2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. American College of Rheumatology. 2012.**^[3]
 - Es recomana com a primera elecció el tractament amb un IXO per disminuir les C_{AU} en el maneig dels pacients amb gota. En pacients en els que no s'assoleixi l'objectiu, es recomana afegir un uricosúric.
 - Al·lopurinol: en pacients amb IR estadi ≥ 4 , la dosi inicial no hauria de ser > 100 mg/dia, i s'hauria de començar amb 50 mg/dia (evidència B). Es recomana escalar la dosi de manteniment cada 2-5 setmanes per aconseguir arribar a l'objectiu (evidència C). La dosi es pot augmentar per sobre de 300 mg/dia, fins i tot amb IR, amb l'educació adequada al pacient i el control de la toxicitat (evidència B).
 - Uricosúric: probenecid [no disponible en el nostre entorn] és considerat de primera elecció com a uricosúric en monoteràpia (evidència B). En pacients amb ClCr < 50 ml/min no es recomana probenecid (evidència C).
 - Antecedents d'urolitiasi contraindiquen l'ús d'uricosúrics en monoteràpia (evidència C). S'ha de mesurar l'àcid úric urinari abans d'iniciar un uricosúric (evidència C), ja que valors elevats són indicatius de superproducció i el contraindiquen (evidència C). Es recomana continuar monitorant l'àcid úric urinari durant la teràpia (evidència C) i valorar la possibilitat d'alcalinització urinària amb monitoratge del pH urinari i un augment de la ingesta de líquids, per minimitzar el risc d'urolitiasi (evidència C).

Cap de les guies consultades inclou cap recomanació específica sobre l'ús de lesinurad.

Avaluacions per altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre lesinurad

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^[49]	Anglaterra	07.02.2018: no es recomana l'ús de lesinurad en combinació amb un IXO en la seva indicació autoritzada. És plausible que disminuir la uricèmia redueixi el nombre de atacs i millori els tofus, però l'evidència no demostra que lesinurad més al-lopurinol millori respecte a al-lopurinol. La estimació de cost-efectivitat de lesinurad amb al-lopurinol en comparació amb la monoteràpia és de £62.298 per AVAC, i podria ser més alt. Atès que això és substancialment superior al rang normalment considerat pel NICE com un ús cost-efectiu dels recursos de l'NHS, no es pot recomanar el lesinurad.

IXO: inhibidor de la xantina-oxidasa; **AVAC:** anys de vida guanyats ajustats per qualitat.

No s'han trobat avaluacions d'agències com el *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH, Canadà), l'*Scottish Medicines Consortium* (SMC, Escòcia), l'*Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG, Alemanya) o el *Haute Autorité de Santé* (HAS, França) a data de 19.12.2017.

Annex 2. Diagnòstic sense anàlisi del líquid sinovial

	Puntuació*
1. Sexe masculí	2,0
2. Atac de gota autodeclarat	2,0
3. Afectació de la primera articulació metatarsalàngica	0,5
4. Inflamació màxima en 1 dia	1,0
5. Eritema sobre l'articulació	2,5
6. Comorbiditat: HTA o malaltia cardiovascular*	1,5
7. Concentració d'urat > 5,88 mg/dl	3,5
≤ 4: Gota improbable ; ≥ 8: Gota probable	

HTA = hipertensió arterial; mg = mil·ligram; dl = decilitre

*Malaltia cardiovascular: angina, infart de miocardi, insuficiència cardíaca, accident cerebrovascular, atac isquèmic transitori o malaltia vascular perifèrica.

‡Eina desenvolupada^[50] i validada^[51] per a la classificació a l'atenció primària d'episodis d'artritis aguda sense necessitat d'anàlisi del líquid sinovial. Adaptada i traduïda de SER 2013^[2].

Bibliografia

1. Becker M.A. Pathophysiology of gouty arthritis. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); Oct 2017. [Citat Novembre 2017].
2. Societat Espanyola de Reumatologia (SER). Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. 2013 [Citat Novembre 2017]. Disponible a: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GPCGota13.pdf>
3. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46.
4. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1301-11.
5. Becker M.A. Clinical manifestations and diagnosis of gout. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); Sept 2017. [Citat Novembre 2017].
6. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42
7. Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJ, Pascual E, de Miguel E, Ureña I et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: the gout evaluation and management study. *J Clin Rheumatol*. 2011 Oct;17(7):349-55.
8. 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.
9. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, Jenkins W, Jordan KM et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1246.
10. Cea Soriano L, Rothenbacher D, Choi HK, Garcia Rodriguez LA. Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R39.
11. Becker M.A. Asymptomatic hyperuricemia. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); Feb 2017. [Citat Novembre 2017].
12. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):623-30.
13. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013 Jul;106(7):647-58.
14. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007 Aug 21;116(8):894-900.
15. Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):141-6.

16. Cohen SD, Kimmel PL, Neff R, Agodoa L, Abbott KC. Association of incident gout and mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;19(11):2204-10.
17. Kim SY, De Vera MA, Choi HK. Gout and mortality. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S115-9.
18. Chandratre P, Roddy E, Clarson L, Richardson J, Hider SL, Mallen CD. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov;52(11):2031-40.
19. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study. *Reumatol Clin*. 2013 Mar-Apr;9(2):94-100.
20. Wu EQ, Forsythe A, Guerin A, Yu AP, Latremouille-Viau D, Tsaneva M. Comorbidity Burden, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Chronic Gout Patients Refractory to Conventional Urate-Lowering Therapy. *Am J Ther*. 2012 Nov;19(6):e157-66.
21. Edwards NL, Sundry JS, Forsythe A, Blume S, Pan F, Becker MA. Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ*. 2011;14(1):10-5.
22. Becker M.A. Prevention of recurrent gout: Pharmacologic urate-lowering therapy and treatment of tophi. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); May 2017. [Citat Novembre 2017].
23. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312_24.
24. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):356-60
25. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):321–325.
26. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1056–1058.
27. McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA, et al. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1489–1494.
28. Dalbeth N, Doyle A, McQueen FM, et al. Exploratory study of radiographic change in patients with tophaceous gout treated with intensive urate-lowering therapy. *Arthritis Care & Research*. 2012;66(1):82–85.
29. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447-61.
30. Fitxes tècniques. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS); Madrid (España) 2016 [citad Novembre 2017]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/cima/>

31. Feng X, Li Y, Gao W. Prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: a retrospective research. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Nov 15;8(11):21460-5. eCollection 2015.
32. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Zurampic® (lesinurad). EMEA/H/C/003932/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 17 December 2015 [citad novembre 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003932/WC500203069.pdf
33. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, Andrés M, Diaz-Torne C, Jimenez-Palop M et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther*. 2017 Dec 4. [Epub ahead of print]
34. Fitxa tècnica de Zurampic® (lesinurad). Grünenthal GmbH. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015 [citad novembre 2017]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/1151080003/FichaTecnica_1151080003.html
35. Saag KG, 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 Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):203-212.
36. 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*. 2017 May;76(5):811-820. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, Khanna D, Kopicko J, Bhakta N et al.
37. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1903-1913.
38. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895–900.
39. Gillen M, Valdez S, Zhou D, Kerr B, Lee CA, Shen Z. Effects of renal function on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lesinurad in adult volunteers. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1789-98.
40. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.
41. Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, Kopicko J, Fung M, Adler S et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2170-2178.
42. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *Am J Med*. 2016 Mar;129(3):299-306.e2.
43. Singh JA, Ramachandaran R, Yu S, Curtis JR. Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Mar 14;17(1):76.

44. AJ Luk, GP Levin, EE Moore, XH Zhou, BR Kestenbaum, HK Choi. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul; 48(7): 804–806.
45. White WB1, Chohan S, Dabholkar A, Hunt B, Jackson R. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J*. 2012 Jul;164(1):14-20.
46. Drug Safety Communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric) U.S. Food and Drug Administration (FDA). 15 Novembre 2017. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm584702.htm>
47. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1144-1153.
48. 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 Oct;45(2):174-83.
49. NICE. Hyperuricaemia (chronic) in gout - lesinurad [ID761]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); novembre 2017 (in development) [citat novembre 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag510>.
50. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C, Janssen M. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 12;170(13):1120-6.
51. Kienhorst LB, Janssens HJ, Fransen J, Janssen M. The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):609-14.