

Menarini International O.L. SA
1, Avn. de la Gare
1611 Luxembourg

Deres ref.:	Dato: 09.11.2017	Vår ref.: 17/09854-3	Saksbehandler: Christina Sivertsen
--------------------	----------------------------	--------------------------------	--

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 12.07.2017 om forhåndsgodkjent refusjon av febuksostat (Adenuric) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er febuksostat (Adenuric) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av kronisk hyperurikemi der uratavsetninger allerede har oppstått (inkl. tidligere eller nåværende tofus og/eller urinsyregikt).							
<u>Refusjonskoder:</u>							
	ICPC			ICD			
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst		Vilkår
T92	Urinsyregikt		234	M10	Urinsyregikt		234
<u>Vilkår:</u> Refusjon ytes kun til pasienter som har prøvd allopurinol uten tilstrekkelig effekt eller med uakseptable bivirkninger.							

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 168329 og 101845.

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieill.

Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.



Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon.

Preparat	Pakning	Maks AIP, NOK	Maks AUP, NOK	Varenummer
Adenuric 80 mg	Blister 28 stk	254,00	367,80	168329
Adenuric 120 mg	Blister 28 stk	267,9	385,50	101845

Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-10-2017. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

Urinsyregikt

Urinsyregikt er en inflammatorisk revmatisk sykdom. Behandlingen er ofte suboptimal, fordi den er rettet mot det akutte anfallet og ikke mot langtidsresultater hvor målet er å kurere sykdommen. Urinsyregikt er genetisk betinget, men også en del av metabolsk syndrom, forårsaket av livsstil og ernæring. Hyppigheten av urinsyregikt øker med alderen, og påvises dermed oftere på grunn av stadig lengre levetid.

Urinsyre (urat) er sluttproduktet av purinmetabolismen. Avgjørende er nøkkelenzymet xantinoksidase, som metaboliserer xantin og hypoxantin. Vanligvis er urinsyren løst opp i serum ved normal kroppstemperatur og pH 7,4. Over en løselighetsgrense på 360 µmol/l skjer det imidlertid en utfelling av mononatriumkrystaller i vevet. Faren for anfall med urinsyregikt er avhengig av urinsyre-nivået og er økt ved verdier over 420 – 450 µmol/l.

Av leddene er det først og fremst stortåens grunnledd (også kalt podagra), forføtter og ankler som blir angrepet, men også i andre ledd samt i sener og bursaer kan man finne utfellinger. Hyppigst manifesterer urinsyregikt seg som artritt i ett ledd. Andre ganger manifesterer urinsyregikt seg oligoartikulært (2 – 4 ledd) eller polyartikulært (mer enn fire ledd). Vanligvis er anfallene episodiske, det kan gå måneder og år uten symptomer. I de nye klassifikasjons-kriteriene beskrives det at smerten typisk øker til et maksimum innen 24 timer og at de sterke smertene varer en uke – før området som regel blir fullstendig symptomfritt etter ca. 14 dager.

I den kliniske hverdag kan tidlige krystallavleieringer påvises ved hjelp av ultralydundersøkelser av leddene. Etter at diagnosen er stilt, bør man lete etter komorbiditet, som arteriell hypertensjon, nyresvikt, hjertesvikt, diabetes eller hyperlipemi.

Behandling med Adenuric

Adenuric er indisert til «*behandling av kronisk hyperurikemi der uratavsetninger allerede har oppstått (inkludert tidligere eller nåværende tofus og/eller urinsyregikt). Adenuric er indisert til voksne.*» Adenuric har også indikasjonen «*forebygging og behandling av hyperurikemi hos voksne pasienter som gjennomgår kjemoterapi for hematologiske malignitet med middels-til-høy risiko for tumorlysesyndrom (TLS)*», men denne indikasjonen er det ikke søkt refusjon for.

Den anbefalte orale dosen av Adenuric til behandling av kronisk hyperurikemi er 80 mg én gang daglig uavhengig av matinntak. Hvis serumurinsyre er >6 mg/dl (357 µmol/l) etter 2–4 uker, kan 120 mg én gang daglig vurderes. Adenuric virker så raskt at det er mulig å teste urinsyrenivået i serum på nytt etter 2 uker. Det terapeutiske målet er å redusere og opprettholde et urinsyrenivå i serum på under 6 mg/dl (375 µmol/l). Profylakse mot oppblussing av urinsyregikt anbefales i minst 6 måneder (1).

Legemidler som inneholder allopurinol (Allopur, Allopurinol og Zyloric) ATC M04A A01 og Probenecid (Probecid) M04A A03 har i dag forhåndsgodkjent refusjon for behandling av urinsyregikt.

Det er søkt refusjon for behandling av urinsyregikt. Legemidler med ATC M04A A01 og A03 har allerede refusjon for behandling av denne indikasjonen. Legemiddelverket anser derfor at de faglige kriteriene for sykdommens alvorlighet og langvarighet er oppfylte.

Klinisk dokumentasjon

Febuksostat (Adenuric) er undersøkt i flere kliniske studier, hvorav Legemiddelverket legger vekt på følgende to studier; FACT-studien og APEX-studien.

Tabell 1 Relevante studier for febeksostat sammenlignet med allopurinol

	FACT (n = 760)	APEX (n = 1072)
<i>Pasienter</i>	Pasienter med urinsyregikt og serum ureat \geq 480 µmol per liter	Pasienter med urinsyregikt og serum ureat \geq 480 µmol per liter og normal eller nedsatt nyrefunksjon
<i>Intervensjon</i>	Febuksostat 80 mg/dag Febuksostat 120 mg/dag	Febuksostat 80 mg/dag Febuksostat 120 mg/dag Febuksostat 240 mg/dag
<i>Komparator</i>	Allopurinol 300 mg/dag	Allopurinol 300 mg/dag Allopurinol 100 mg/dag Placebo
<i>Primært endepunkt</i>	Ureat konsentrasjon < 360 µmol per liter	Ureat konsentrasjon < 360 µmol per liter
<i>Resultat primært endepunkt</i>	53 % av pasienter på 80 mg febeksostat 62 % av pasienter på 120 mg febeksostat	48 % av pasienter på 80 mg febeksostat 65 % av pasienter på 120 mg febeksostat



	21 % av pasienter på allopurinol 300 mg	69 % av pasienter på febeksostat 240 mg 22 % allopurinol (300 mg eller 100 mg avhengig av nyrefunksjon) 0 % placebo
<i>Andel pasienter med tidligere eksponering for allopurinol</i>	44 % av alle pasienter	20 % placebo 31 % 80 mg febeksostat 31 % 120 mg febeksostat 33 % 240 mg febeksostat 29 % 300 mg allopurinol
<i>Varighet</i>	52 uker	28 uker
<i>Studienummer</i>	NCT00102440	NCT00174915
<i>Publikasjoner</i>	(2)	(3)

Sammenfattet viste studiene at febeksostat var signifikant bedre enn allopurinol til å senke serum konsentrasjon av ureat ved samtlige doser. FACT-studien viste i tillegg at febeksostat reduserte forekomsten av akutt urinsyregiktanfall og tofi (smertefrie ansamlinger med krystaller) i tilsvarende grad som allopurinol (2). FACT-studien viste videre at forekomsten av bivirkninger var tilsvarende hos pasienter som mottok febeksostat og allopurinol. Eksempler på bivirkninger var unormale leververdier, diare, hodepine, leddrelaterte symptomer og symptomer i muskelskjeletttvev og bindevev. Også forekomsten av alvorlige bivirkninger var tilsvarende i behandlingsarmene. Det var noe høyere seponeringsgrad i febeksostat-armene (88 og 98 pasienter) enn i allopurinolarmen (66 pasienter) (2). Også APEX-studien rapporterte generelt tilsvarende forekomst for bivirkninger mellom febeksostat og allopurinol, inkludert alvorlige bivirkninger (3).

I FACT-studien hadde 44 % av pasientene tidligere mottatt behandling med allopurinol. Andelen var relativt lik mellom behandlingsarmene; 44 % i febeksostat 80 mg-armen, 42 % i febeksostat 120 mg-armen og 45 % i allopurinol-armen. I APEX-studien hadde 20 – 33 % av pasientene tidligere blitt behandlet med allopurinol, se Tabell 1.

Legemiddelverket vurderer at febeksostat har en klinisk relevant effekt i behandling av pasienter med urinsyregikt og at denne effekten ikke er begrenset til tidligere ubehandlede pasienter.

Helseøkonomisk analyse

PharmaPrim søker om refusjon for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt ved behandling med allopurinol. Legemiddelverket vurderer at disse pasientene som skal behandles med en xantinoksidasehemmer i dag enten fortsetter behandling med allopurinol selv om denne er utilstrekkelig, eller tilbys febeksostat. Febeksostat er i dag tilgjengelig på det norske markedet gjennom preparatet Uloric, som fås på godkjenningssfritak. Legemiddelverket vurderer at dersom Adenuric innvilges forhåndsgodkjent refusjon, vil dette i hovedsak fortrenge bruk av Uloric, og Uloric er derfor egnet som komparator i en helseøkonomisk sammenligning.

I Tabell 2 vises priser for Adenuric og Uloric. Som det fremgår av tabellen er Adenuric, både ved nåværende pris og ved refusjonspris vesentlig billigere enn Uloric.

Tabell 2 Priser for Adenuric og Uloric

	Beregnet AIP per pakning, NOK	Beregnet AIP per tablett, NOK
Uloric 80 mg 30 stk (Importert fra USA)	3 176,32	107,1
Adenuric 80 mg 28 stk (Pharmaprim nåværende pris)	265,57	9,55
Adenuric 80 mg 28 stk (Pharmaprim søkt pris)	254,00	9,07

I den grad Adenuric foretrekker bruk av Uloric, vil dette være kostnadsbesparende, da prisen for Uloric er mer enn ti ganger høyere enn Adenuric.

Legemiddelverket vurderer at kostnadene ved bruk av Adenuric står i et rimelig forhold til forventet effekt sammenlignet med Uloric. Det forventes også generisk konkurranse for febuksostat innen kort tid, og dette gir grunn til å forvente ytterligere prisnedgang.

Budsjettmessige konsekvenser

PharmaPrim har hentet tall fra Reseptregisteret på antall pasienter på allopurinol og febuksostat fra 2009 til 2016, se Tabell 3.

Tabell 3 Antall pasienter på allopurinol og febuksostat

År	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Allopurinol	36 397	37 661	39 441	41 619	43 456	45 931	48 125	50 242
Febuksostat	0	9	33	75	105	147	218	300
Antall pasienter som fikk febuksostat på individuell refusjon					100	145	203	284

Tall fra reseptregisteret og HELFO (4,5)

Som det fremgår av tabellen fikk i overkant av 50 000 pasienter allopurinol i 2016. 300 pasienter fikk febuksostat. Tabellen viser også at bruk av xantinoksidasehemmere har økt fra 2009 frem til 2016, og PharmaPrim skriver at dette er en trend som også sees ellers i Europa og USA. Legemiddelverket har etterspurt antall pasienter som mottok febuksostat på individuell refusjon fra HELFO, og antallet er oppgitt i Tabell 3. Som det fremgår av tabellen får de aller fleste som bruker febuksostat i Norge dette dekket på individuell refusjon. Da utgifter til individuell refusjon kan trekkes fra i budsjettberegninger antas det at budsjettkonsekvensene av å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Adenuric vil være lave. I 2016 var det kun 16 pasienter som brukte febuksostat og betalte for dette selv. Disse forventes å få febuksostat dekket via blåresept dersom dette innvilges, og ved standarddosering tilsvarer dette ca. 4 780NOK per pasient og 76 480 for 16 pasienter.



Det er mulig at en innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for febeksostat vil medføre en økning i bruken da behandlingen blir lettere tilgjengelig. Legemiddelverket har estimert en kostnad på knappe 500 000 NOK ved en økning på 100 pasienter som i dag ikke får behandling dekket på individuell refusjon. Legemiddelverket mener det er usikkert hvor mange nye pasienter som vil få tilbud om febeksostat dersom dette innvilges forhåndsgodkjent refusjon, men vektlegger at bruken skal være forbeholdt pasienter som har prøvd allopurinol med utilstrekkelig effekt eller uakseptable bivirkninger. I tillegg forventes det generisk konkurranse på febeksostat om kort tid, noe som kan gi en prisreduksjon og lavere budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket forventer at budsjettkonsekvensene av å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for febeksostat blir lave og ikke høyere enn 500 000 NOK i et etablert marked.

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 25.07.2017. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 70 dager angående refusjonssøknaden.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Christina Sivertsen
Forsker



Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Hesledirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Helseøkonomiforvaltningen v/ Helene Winde

Referanser

1. Adenuric Preparatomtale, vedlegg
http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf
2. Becker M.A et al. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout, N Engl J Med 2005;353:2450-61.
3. Schumacher Jr H R et al. Effects of Febuxostat Versus Allopurinol and Placebo in Reducing Serum Urate in Subjects With Hyperuricemia and Gout: A 28-Week, Phase III, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) Vol. 59, No. 11, November 15, 2008, pp 1540–1548
4. www.reseptregisteret.no
5. Helseøkonomiforvaltningen HELFO