

Deres dato	Deres referanse	Vår dato	Vår referanse	Saksbehandler
	Jakob Andreasen	14.06.2019	2018/10111	Rita Hvalbye

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 28.06.2018 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for lesinurad/allopurinol (Duzallo) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er lesinurad/allopurinol (Duzallo) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av hyperurikemi hos voksne pasienter med urinsyregikt som ikke har oppnådd tilstrebet serumurinsyrenivå med en passende dose allopurinol alene.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
T92	Urinsyregikt		243	M10	Urinsyregikt		243
<u>Vilkår:</u>							
243	Refusjon ytes kun til pasienter som har prøvd både allopurinol og probenecid uten tilstrekkelig effekt eller med uakseptable bivirkninger						

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 081925 og 117905

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieill.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf. legemiddelforskriften § 14-9. Refusjonspris er satt lik maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3.

Vedtaket trer i kraft 01-07-2019. 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 premisene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

Bakgrunn

Grünenthal Norway AS har søkt om forhåndsgodkjent refusjon for lesinurad/allopurinol til andrelinjebehandling av urinsyregikt hos pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig reduksjon i serum urinsyre (sUA) ved monoterapi med en optimalisert dose av allopurinol. Dette er i samsvar med den godkjente indikasjonen for preparatet.

Duzallo er en fast kombinasjon av xantinoksidasehemmeren allopurinol som nedsetter syntesen av urinsyre og den selektive urinsyre reabsorpsjonshemmeren lesinurad som øker den renale urinsyresekresjonen. Denne doble virkningen på urinsyresyklusen resulterer i en større reduksjon i sUA sammenlignet med allopurinol alene.

Urinsyregikt[1]

Urinsyregikt er en inflammatorisk revmatisk sykdom som kjennetegnes av betennelser i ledd som skyldes utfelling av urinsyrekrystaller i leddet. 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 slimposer (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, men etter å ha hatt gjentatte anfall over mange år, kan tilstanden gå over i en mer kronisk fase med betennelser i flere ledd. Urinsyregikt er genetisk betinget, men også en del av metabolsk syndrom, forårsaket av livsstil og ernæring. Hyppigheten av urinsyregikt øker med alderen, og sykdommen påvises dermed oftere på grunn av stadig lengre levetid.

Behandling av urinsyregikt

Urinsyregikt kan hos mange forebygges ved å redusere inntak av eller unngå mat som inneholder mye puriner, sukkerholdige leskedrikker og alkohol. Regelmessig fysisk aktivitet og å holde seg normalvektig er også anbefalt for å unngå nye anfall etter sykdomsdebut.

Ved gjentatte anfall tross livsstiltak er det aktuelt med forebyggende legemiddelbehandling. Hensikten med slik behandling er å redusere urinsyrenivået i blodet. Dette kan gjøres enten ved å redusere dannelsen av urinsyre (xantinoksidasehemming – allopurinol/febuksostat) eller ved å øke utskillelsen av urinsyre (urinsyre reabsorpsjonshemmer - lesinurad). Norsk revmatologisk forening og EULAR anbefaler å sikte seg inn på et målnivå av serum urinsyre sUA på 360 µmol/l (300 µmol/l hos pasienter med krystallavleiringer i huden (tofi) og ved alvorlig urinsyregikt)[2].

I førstelinjebehandling anbefales xantinoksidasehemmeren allopurinol alene. Behandlingen innledes med lavest mulige dose, vanligvis 100 mg 1 gang daglig, og økes ved 2-4 uke dersom nødvendig. Vanlig dose hos pasienter med urinsyregikt er 200-300 mg, men doser opptil 600 mg kan forsøkes dersom sUA målnivå ikke nås med lavere doser.

I andre linje anbefales urinsyre-reabsorpsjonshemmeren probenecid som monoterapi eller i kombinasjon med allopurinol eller xantinoksidasehemmeren febuksostat alene eller i kombinasjon med et middel som øker utskillelsen av urinsyre (urikosurikum).

Behandling med lesinurad/allopurinol [3]

Lesinurad/allopurinol er indisert til: «*behandling av hyperurikemi hos voksne pasienter med urinsyregikt som ikke har oppnådd tilstrebte serumurinsyrenivå med en passende dose allopurinol alene*».

Valg av styrke av kombinasjonstabletten avhenger av dose allopurinol som tas som individuell(e) tablett(er). Den anbefalte dosen er en tablett (200 mg/200 mg eller 300 mg/200 mg) en gang daglig. Dette er også den maksimale dosen av Duzallo. Anbefalt dosering av allopurinol alene til behandling av urinsyregikt er vanligvis 200-300 mg/dag, men inntil 600 mg kan brukes.

Duzallo er kontraindisert til pasienter med alvorlig nyresykdom og ved tumorlysesyndrom eller Lesch-Nyhans syndrom. For nærmere beskrivelse av kontraindikasjoner og forsiktighetsregler henvises det til preparatomtalen.

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

Det søkes om 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.

Komparator

I henhold til godkjent indikasjon plasserer lesinurad/allopurinol seg i andrelinjebehandling av urinsyregikt. Etter Norsk revmatologisk forenings retningslinjer vil potensielle sammenligningsalternativer i denne linjen være xantinoksidasehemmeren febuksostat, et urikosurikum eller en kombinasjon av en xantinoksidasehemmer og et urikosurikum. Grünenthal presenterer probenecid enten som monoterapi eller i kombinasjon med allopurinol og febuksostat som behandlinger som vil kunne fortrenge delvis av lesinurad/allopurinol.

Legemiddelverket innvilget i 2017 forhåndsgodkjent refusjon for febuksostat (Adenuric) til behandling av urinsyregikt hos pasienter som har prøvd allopurinol uten tilstrekkelig effekt eller med uakseptable bivirkninger[4]. Den gang ble det vurdert at pasienter som ikke kom i mål med allopurinol alene ville motta behandling med febuksostat i andre linje. Probenecid har forhåndsgodkjent refusjon for urinsyregikt uten vilkår og anses derfor i refusjonssammenheng å være et førstelinjealternativ på lik linje med allopurinol, mens lesinurad/allopurinol skal brukes hos pasienter med mer behandlingsskrevende sykdom. Løs kombinasjon av lesinurad og allopurinol kunne også være et alternativ, men dette er ikke i bruk per i dag og vil trolig heller ikke bli det gitt at en fast kombinasjon blir tilgjengelig.

På bakgrunn av forrige avsnitt vurderer Legemiddelverket at febuksostat er den mest relevante komparatoren i denne analysen.

Behandling med febuksostat (Adenuric)[5]

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 ikke relevant i denne analysen.

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.

Klinisk effekt

Effekt av lesinurad/allopurinol (Duzallo) er basert på undersøkelse av løs kombinasjon lesinurad + allopurinol i flere kliniske studier, hvorav Legemiddelverket legger vekt på CLEAR1 og CLEAR2:

	CLEAR 1 (n = 760)	CLEAR 2 (n = 1072)
<i>Pasienter</i>	Pasienter med urinsyregikt og inadekvat respons på allopurinol (studiested USA)	Pasienter med urinsyregikt og inadekvat respons på allopurinol (studiesteder Nord Amerika, Europa, Sør Afrika og Australia/New Zealand)
<i>Intervensjon</i>	Lesinurad 200 mg + allopurinol (Lesinurad 400 mg + allopurinol) ¹ Daglig dosering	Lesinurad 200 mg + allopurinol (Lesinurad 400 mg + allopurinol) ¹ Daglig dosering
<i>Komparator</i>	Placebo + allopurinol Daglig dosering	Placebo + allopurinol Daglig dosering
<i>Primært endepunkt</i>	Ureat konsentrasjon < 360 µmol per liter etter 6 mnd	Ureat konsentrasjon < 360 µmol per liter etter 6 mnd
<i>Resultat primært endepunkt</i>	54 % av pasienter som fikk lesinurad 200 mg + allopurinol vs 28 % av pasienter som fikk placebo + allopurinol p<0,0001	55 % av pasienter som fikk lesinurad 200 mg + allopurinol vs 23 % av pasienter som fikk placebo + allopurinol p<0,0001
<i>Varighet</i>	28 dager screening 12 mnd behandlingsperiode Opptil 3, 5 mnd oppfølging	28 dager screening 12 mnd behandlingsperiode Opptil 3, 5 mnd oppfølging
<i>Publikasjoner</i>	[6]	[7]

I begge studier nådde signifikant flere pasienter som mottok kombinasjonen av lesinurad og allopurinol behandlingsmålet sammenlignet med pasienter som mottok placebo og allopurinol. Legemiddelverket vurderer at effekten sammenlignet med allopurinol alene er godt dokumentert. Eksempler på bivirkninger i de kliniske studiene er influensa, reflux, hodepine og økning av kreatinin i blodet. Disse fordelte seg relativt likt mellom behandlingsarmen og placeboarmen.

Den hyppigste nyrerelaterte bivirkningen var forhøyet kreatinin i blod (3,7 % med lesinurad 200 mg, sammenlignet med 2,2 % med placebo). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon var forekomsten av nyrerelaterte bivirkninger tilsvarende på tvers av behandlingsgruppene. Alvorlige nyrerelaterte bivirkninger, f.eks. akutt nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon, ble rapportert hos pasienter behandlet med placebo (0,2 %) og hos ingen pasienter behandlet med lesinurad 200 mg.

Grünenthal har gjennomført et litteratursøk i forsøk på å finne grunnlag for indirekte sammenligning av effekt mellom febuxostat og lesinurad/allopurinol. Dette lot seg imidlertid ikke gjøre grunnet manglende overlapp mellom pasientpopulasjoner og design i de aktuelle kliniske studiene.

¹ Denne dosen av lesinurad ble undersøkt i studiene men er ikke anbefalt i bruk

Helseøkonomisk analyse

Legemiddelverket har gjort en enkel kostnadssammenligning mellom lesinurad/allopurinol og febuksostat. Denne fremkommer i tabellen under.

	AUP ekskludert mva per pakning (NOK)	AUP ekskludert mva per tablett (NOK)
Duzallo (200 mg/200 mg) 30 stk	316,64	10,55
Duzallo (300 mg/200 mg) 100 stk	1045	10,45
Adenuric (120 mg) 28 stk	302,24	10,79
Adenuric (80 mg) 28 stk	288,4	10,28

Begge behandlinger i tabellen over gis som en gis som en daglig tablett. Enhetsprisen er dermed tilsvarende dagskostnaden. Legemiddelverket vurderer at prisene for Duzallo og Adenuric er sammenlignbare.

Som nevnt under avsnitt om komparator kunne man tenke seg at også en sammenligning av kostnader mellom lesinurad/allopurinol og probenecid ville være aktuell. Grünenthal har gjort denne sammenligningen og kommet til en kostnadsbesparelse for en slik fortregning av probenecid til fordel for lesinurad/allopurinol. I dette ligger det imidlertid en forutsetning om at pasienter som står på probenecid også bruker natrium bikarbonat (Natron NAF) i relativt høye daglige doser. I probenecids preparatomtale anbefales det tilskudd av natriumhydrogenkarbonat for alkalisering av urinen. Dette for å redusere risikoen for danning av nyrestein. Ifølge Legemiddelhåndboka [8] og klinikere Legemiddelverket har konferert bør dette fortrinnsvis gjøres ved hjelp av kosthold. Behandling med natrium bikarbonat tabletter er ikke å regne som vanlig i praksis.

Dersom kostnaden for natron trekkes ut av daglig behandlingskostnad er lesinurad/allopurinol ikke kostnadseffektivt sammenlignet med probenecid annet enn hos pasienter som tar 4 tabletter med probenecid per døgn (2 tabletter er anbefalt dosering). Ei heller dersom man regner på kombinasjon av probenecid og allopurinol. På bakgrunn av dette er det satt refusjonsvilkår om at både allopurinol og probenecid skal være forsøkt før lesinurad/allopurinol refunderes for Folketrygdens regning.

Budsjettmessige konsekvenser

Grünenthal har beregnet at de budsjettmessige konsekvensene av å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Duzallo vil være en besparelse på i underkant av 600 000 i år 5 (2024). Dette drives av antatt fortregning av probenecid + natron og anses ikke relevant ettersom denne sammenligningen er forkastet.

Med vilkårene som er satt for forhåndsgodkjent refusjon vurderer Legemiddelverket at det er febuksostat som vil erstattes. Med tilnærmet like kostnader mellom behandlingene antas det at budsjettet vil bli relativt nøytralt og at en eventuell merkostnad vil være liten. I refusjonsvedtak for febuksostat (Adenuric) ble det tatt høyde for en økt bruk av febuksostat grunnet enklere tilgjengelighet. Legemiddelverket vurderer at denne økte bruken vil fordele seg mellom Adenuric og Duzallo slik at Duzallo i seg selv ikke vil generere flere pasienter. Når generisk konkurranse for febuksostat inntreffer vil Duzallo måtte vurderes på nytt.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

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

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 28-06-2018

Mottatt og validert dokumentasjon: 06-07-2018

Opphold i saksbehandlingstiden: 52 dager (i påvente av norsk markedsføringstillatelse)

Ferdig behandlet: 14-06-2019

Total saksbehandlingstid: 291 dager

Publisering

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

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er godkjent og sendt elektronisk.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Hallstein Husbyn
enhetsleder

Christina Sivertsen
lagleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelsefusjon
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage

1. Norsk Elektronisk Legehåndbok. *Urinsyregikt*. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/urinsyregikt/>.
2. Norsk revmatologisk forening. *Arthritis urica/ Gout : Urinsyregikt. -Utredning og behandling*. 2015; Available from: <https://legeforeningen.no/PageFiles/229641/Urinsyregikt%202015.pdf>.
3. Statens Legemiddelverk. *Preparatomtale Duzallo*. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/duzallo-epar-product-information_no.pdf.
4. Legemiddelverk, S. *Refusjonsvedtak Adenuric 2017*; Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/A/Adenuric_urinsyregikt_2018.pdf.
5. Statens Legemiddelverk. *Preparatomtale Adenuric*. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenuric-epar-product-information_no.pdf.
6. Saag, K.G., 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 & Rheumatology, 2017. **69**(1): p. 203-212.
7. Bardin, T., 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)*. Annals of the rheumatic diseases, 2017. **76**(5): p. 811-820.
8. Norsk Legemiddelhandbok. *L17.6.6 Probenecid*. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L17.6.6>.