



(20659) ZURAMPIC, Grünenthal Pharma AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2017

1 Zulassung Swissmedic

ZURAMPIC wurde von Swissmedic per 7. April 2017 mit folgender Indikation befristet zugelassen:

„Zurampic ist in Kombination mit Allopurinol, zur Behandlung der Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit Gicht angezeigt, wenn die Serum-Harnsäure-Zielwerte mit Allopurinol allein nicht erreicht werden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Aus den zwei pivotalen Phase III-Studien CLEAR 1 und CLEAR 2 liegen Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von ZURAMPIC in Kombination mit Allopurinol vor. In diesen beiden Studien wurden gesamt-haft 1213 Patienten mit Hyperurikämie und Gicht eingeschlossen. Die Zulassungsbehörden (Swissmedic, FDA) haben für die Beurteilung der Sicherheit von ZURAMPIC auch Daten aus der CRYSTAL-Studie herangezogen, in der ZURAMPIC mit dem Xanthinoxidase-Hemmer Febuxostat kombiniert wurde (NCT01510769, extension NCT01808144).

Studie 1 - CLEAR 1 (NCT01510158) – Saag KG 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

Diese multizentrische, US-basierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III-Studie umfasste eine Screening Periode von ungefähr 28 Tagen und eine Behandlungszeit von 12 Monaten. Während der Screening Periode wurde bei mehr als 80 % der Patienten die erlaubte Gichtanfallsprophylaxe begonnen. Die Studie wurde mit 603 Patienten durchgeführt. Einschlusskriterien waren eine Behandlung mit einer stabilen Allopurinol-Dosis zwischen 300 und 800 mg pro Tag über mindestens 8 Wochen, ein Serumharnsäurespiegel von mindestens 6.5 mg/dl beim Screening, ein Serumharnsäurespiegel von mindestens 6.0 mg/dl etwa 7 Tage vor Tag 1 der Studienbehandlung und mindestens 2 Gichtanfälle in den vorangehenden 12 Monaten. Die Patienten wurden in drei Studienarme randomisiert, in denen sie zusätzlich zu Allopurinol entweder Placebo, 200 mg Lesinurad oder 400 mg Lesinurad erhielten. Die Gichtanfallsprophylaxe (Colchicin und/oder NSAR), mit der fast alle Patienten (>90 %) behandelt wurden, wurde etwa 14 Tage vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation begonnen und 5 Monate nach Beginn der Studienbehandlung abgesetzt.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil an Patienten definiert, der in Monat 6 einen Serum-Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl erreichte. Sekundäre Endpunkte waren die mittlere Gichtanfallsrate, die eine Behandlung erforderten, und der Anteil an Patienten, bei dem sich nach 12 Monaten mindestens 1 Tophus komplett aufgelöst hatte.

Studie 2 - CLEAR 2 (NCT01493531, 2011-2014) – 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). Ann Rheum Dis. 2017 May;76(5):811-820.

Diese multizentrische, multinationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III-Studie umfasste eine Screening Periode von ungefähr 28 Tagen und eine Behandlungszeit von 12 Monaten. Die Studie wurde mit 610 Patienten durchgeführt. Einschlusskriterien waren eine Behandlung mit einer stabilen Allopurinol-Dosis zwischen 300 und 800 mg pro Tag als einzige harnsäuresenkende Therapie über mindestens 8 Wochen (oder zwischen 300 und 900 mg pro Tag je nach lokal zugelassener Höchstdosis), ein Serumharnsäurespiegel von mindestens 6.5 mg/dl beim Screening, ein Serumharnsäurespiegel von mindestens 6.0 mg/dl etwa 7 Tage vor Tag 1 der Studienbehandlung und mindestens 2 Gichtanfälle in den vorangehenden 12 Monaten. Die Patienten wurden in drei Studienarme randomisiert, in denen sie zusätzlich zu Allopurinol entweder Placebo, 200 mg Lesinurad oder 400 mg Lesinurad erhielten. Fast alle Patienten (>90 %) hatten gleichzeitig eine Gichtanfallsprophylaxe (Colchicin und/oder NSAR) ab etwa 14 Tage vor und bis und mit 5 Monate nach Beginn der Studienbehandlung.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Patienten definiert, der in Monat 6 einen Serum-Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl erreichte. Sekundäre Endpunkte waren die mittlere Gichtanfallsrate, die eine Behandlung erforderte, und der Anteil an Patienten, bei dem sich nach 12 Monaten mindestens 1 Tophus komplett aufgelöst hatte.

Die Ergebnisse aus den beiden Studien sind die folgenden:

In beiden Studien erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten in den Studienarmen „Lesinurad 200 mg + Allopurinol“ und „Lesinurad 400 mg + Allopurinol“ in Monat 6 einen Serum-Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dL im Vergleich zum Studienarm „Placebo + Allopurinol“:

Studie	Anteil an Patienten, die nach 6 Monaten den Serum-Harnsäure-Zielwert von < 6mg/dL erreichten (n/N[%])		
	Placebo + Allopurinol	Lesinurad 200 mg + Allopurinol	Lesinurad 400 mg + Allopurinol
CLEAR 1	56/201 (27.9 %)	109/201 (54.2 %) p<0.0001	119/201(59.2 %) p<0.0001
CLEAR 2	48/206 (23.3 %)	113/204 (55.4 %) p<0.0001	133/200 (66.5 %) p<0.0001

Die Gichtanfälle (gout flares) lagen in allen Studienarmen in derselben Grössenordnung und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf:

Studie	Rate der Gichtanfälle, die behandelt werden mussten, im Zeitraum Monat 6 bis Monat 12		
	Placebo + Allopurinol	Lesinurad 200 mg + Allopurinol (ALLO)	Lesinurad 400 mg + Allopurinol (ALLO)
CLEAR 1	0.58 ± 0.10	0.57 ± 0.10 (p=0.98 vs Placebo + ALLO)	0.51 ± 0.09 (p=0.61 vs Placebo + ALLO)
CLEAR 2	0.83 ± 0.13	0.73 ± 0.12 (p=0.57 vs Placebo + ALLO)	0.77 ± 0.13 (p=0.75 vs Placebo + ALLO)

Bei denjenigen Patienten, die zu Beginn der Studie einen oder mehrere Tophi hatten, wurde untersucht, ob sich der Tophus oder die Tophi auflösten. In beiden Studien konnten zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden:

Studie	Anteil an Patienten, bei dem sich nach 12 Monaten mindestens 1 Tophus komplett aufgelöst hatte (n/N[%])		
	Placebo + Allopurinol	Lesinurad 200 mg + Allopurinol	Lesinurad 400 mg + Allopurinol
CLEAR 1	5/17 (29.4 %)	0/18 (0 %) p=0.02 vs P + A	4/19 (21.1 %) p=0.60 vs P + A
CLEAR 2	11/33 (33.3 %)	11/35 (31.4 %) p>0.05 vs P + A	8/29 (27.6 %) p>0.05 vs P + A

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Häufigkeit der verschiedenen Kategorien von unerwünschten Wirkungen, die während der Behandlung auftraten, war in den Studien CLEAR 1 und CLEAR 2 wie folgt:

Kategorie der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)	ALLO + Placebo CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=206)	ALLO + Lesinurad 200 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=204)	ALLO + Lesinurad 400 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=200)
Alle UAW	138 (68.7 %) 146 (70.9 %)	147 (73.1 %) 152 (74.5 %)	156 (77.6 %) 161 (80.5 %)
UAW mit einem Toxizitätsgrad 3 oder 4 nach RCTC	12 (6.0 %) 23 (11.2 %)	22 (10.9 %) 19 (9.3 %)	29 (14.4 %) 27 (13.5 %)
UAW, die möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen	19 (9.5 %) 39 (18.9 %)	33 (16.4 %) 40 (19.6 %)	41 (20.4 %) 50 (25.0 %)
Schwere UAW	11 (5.5 %) 8 (3.9 %)	9 (4.5 %) 9 (4.4 %)	16 (8.0 %) 19 (9.5 %)
Todesfälle	0 0	1 (0.5 %) 0	0 2 (1.0 %)
UAW, die zum Absetzen der randomisierten Studienmedikation führten	8 (4.0 %) 11 (5.3 %)	16 (8.0 %) 7 (3.4 %)	14 (7.0 %) 19 (9.5 %)
UAW, die zum Studienabbruch führten	7 (3.5 %) 7 (3.4 %)	9 (4.5 %) 4 (2.0 %)	8 (4.0 %) 12 (6.0 %)
Renale UAW	3.5 % 4.9 %	4.0 % 5.9 %	10.0 % 15.0 %

RCTC=Rheumatology Common Toxicity Criteria

In der CLEAR 1-Studie waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die während der Studienbehandlung auftraten, Infektionen der oberen Atemwege, erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut, Sinusitis, erhöhtes Blutkreatinin und Kopfschmerzen. In der CLEAR 2-Studie waren es Infektionen der oberen Atemwege, Bluthochdruck, Arthralgie, erhöhtes Blutkreatinin und Durchfall. Als häufigste Grad 3 und 4 unerwünschte Wirkungen traten in der CLEAR 1-Studie Grippe und Herzinfarkt auf und in der CLEAR 2-Studie erhöhte Blutkreatinkinase und Herzinfarkt. Schwere unerwünschte Wirkungen waren in beiden Studien in der „Allopurinol + Lesinurad 400 mg“ Gruppe deutlich häufiger als in der „Allopurinol + Placebo“ und in der „Allopurinol + Lesinurad 200 mg“ Gruppe. Der Todesfall in der CLEAR 1-Studie ereignete sich in Folge eines Herzstillstandes.

Grund für die beiden Todesfälle in der CLEAR 2-Studie waren ein Lungenödem und ein Magenkarzinom.

Art und Häufigkeit der häufigsten unerwünschten Wirkungen waren die Folgenden:

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (alle Grade)	ALLO + Placebo CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=206)	ALLO + Lesinurad 200 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=204)	ALLO + Lesinurad 400 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=200)
Infektionen der oberen Atemwege	5.5 % 10.2 %	10.9 % 6.9 %	9.0 % 15.0 %
Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Blut	2.5 % (CLEAR 1)	4.5% (CLEAR 1)	8.0 % (CLEAR 1)
Sinusitis	2.0 % (CLEAR 1)	4.5 % (CLEAR 1)	6.0 % (CLEAR 1)
Erhöhtes Blutkreatinin	1.0 % 3.4 %	3.5 % 3.9 %	7.0 % 9.5 %
Kopfschmerzen	2.5 % (CLEAR 1)	3.5 % (CLEAR 1)	6.0 % (CLEAR 1)
Bluthochdruck	4.9 % (CLEAR 2)	8.3 % (CLEAR 2)	8.0 % (CLEAR 2)
Arthralgie	4.4 % (CLEAR 2)	11.8 % (CLEAR 2)	3.0 % (CLEAR 2)
Durchfall	3.4 % (CLEAR 2)	4.9 % (CLEAR 2)	7.0 % (CLEAR 2)

Art und Häufigkeit der häufigsten Grad 3 und Grad 4 unerwünschten Wirkungen waren die Folgenden:

Die häufigsten Grad 3 und 4 unerwünschten Wirkungen	ALLO + Placebo CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=206)	ALLO + Lesinurad 200 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=204)	ALLO + Lesinurad 400 mg CLEAR 1 (n=201) CLEAR 2 (n=200)
Grippe	0 % (CLEAR 1)	1.5 % (CLEAR 1)	1.0 % (CLEAR 1)
Herzinfarkt	0 % (CLEAR 1) 0 % (CLEAR 2)	0.5 % (CLEAR 1) 0 % (CLEAR 2)	1.5 % (CLEAR 1) 1.5 % (CLEAR 2)
Erhöhte Blutkreatinkinase	1.5 % (CLEAR 2)	0.5 % (CLEAR 2)	1.5 % (CLEAR 2)

Die schweren und die renalen unerwünschten Wirkungen waren häufiger im Studienarm „Allopurinol + Lesinurad 400 mg“ als in den beiden anderen Studienarmen.

In der Fachinformation wird basierend auf den Ergebnissen aus den Studien CLEAR 1, CLEAR 2 und CRYSTAL auf die **renale und die kardiale Sicherheit** ausführlich eingegangen. Die Nierenfunktion sollte vor Therapiebeginn überprüft und im Therapieverlauf regelmässig kontrolliert werden. Eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion ist bei Patienten mit CrCL <60 ml/min empfohlen. Die EMA empfiehlt eine engmaschige Überwachung der Patienten, die im Verlauf der Therapie eine Serumkreatinin-erhöhung um das eineinhalbfache entwickeln. Grundsätzlich empfiehlt die EMA, die Nierenfunktion unter Lesinurad viermal pro Jahr zu überprüfen. Gemäss Fachinformation von Swissmedic sind die renalen Nebenwirkungen (Nierenversagen, eingeschränkte Nierenfunktion, Nephrolithiasis) der Grund, weshalb die empfohlene Maximaldosis von Lesinurad in Kombination mit Allopurinol 200 mg 1x täglich beträgt. Im EMA Public Assessment Report ist festgehalten, dass die Nierenfunktion (Creatinin-Clearance) mit der 200 mg Dosierung über eine Beobachtungszeit von 24 Monaten stabil blieb, während mit der 400 mg Dosierung eine kleine Abnahme verzeichnet wurde. In diesem Bericht ist zudem festgehalten, dass sich mit der 200 mg Dosierung 50 % der Fälle mit erhöhten Serumkreatinin innerhalb von zwei Wochen normalisierten, meist sogar ohne Absetzen der Therapie. Mit der 400 mg Dosierung hingegen hatten sich etwa 60 % der Fälle mit erhöhtem Serumkreatinin nach einem Monat noch nicht erholt.

Bei den kardiovaskulären Ereignissen, die als schwer definiert wurden (kardiovaskuläre Todesfälle, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall), zeigten sich über alle drei Studien, in denen ZURAMPIC zusammen mit einem Xanthinoxidase-Hemmer verabreicht wurde, dosisabhängige Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (pro 100 Patientenjahre Exposition) betrug 3 (Inzidenz 0,71 mit 95% KI 0.23, 2.21) für Placebo, 4 (Inzidenz 0,96 mit 95% KI 0.36, 2.57) für Lesinurad 200 mg und 8 (Inzidenz 1,94 mit 95% KI 0.97, 3.87) für Lesinurad 400 mg. Die Inzidenzraten für Lesinurad 200 mg und 400 mg im Vergleich mit Placebo waren entsprechend 1.36 (95% KI 0.23, 9.25) und 2.71 (95% KI 0.66, 16.00). Die EMA hat die Zulassungsinhaberin von ZURAMPIC im Rahmen der Zulassung verpflichtet, eine nicht-interventionelle, post-authorisation Sicherheitsstudie (PASS) durchzuführen, um das kardiovaskuläre Risiko von ZURAMPIC weiter zu untersuchen. Die Resultate dieser Studie sind der EMA im 2. Quartal 2019 einzureichen. Swissmedic hat entsprechende Auflagen verfügt: Die von der EMA verlangte Sicherheitsstudie zum kardialen Risiko unter Behandlung mit ZURAMPIC muss bis am 31. Juli 2019 eingereicht werden und ein Studienbericht über eine von der FDA verlangten Langzeitstudie zur Evaluation der renalen und kardialen Sicherheit bis zum 31. Dezember 2025.

Medizinische Leitlinien

Gemäss der 2016 aktualisierten europäischen Leitlinie zum Management der Gicht (Richette P, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017;76:29–42) wird Allopurinol als Erstlinientherapie für Patienten mit normaler Nierenfunktion eingesetzt. Die Leitlinie führt in ihrer Empfehlung Nummer 8 betreffend Serumharnsäure-senkenden Therapien aus, dass auf Febuxostat oder ein Urikosurikum gewechselt oder ein Urikosurikum zusätzlich zu Allopurinol verabreicht werden soll, falls die Serumharnsäurezielwerte mit einer geeigneten Dosis Allopurinol nicht erreicht werden.

Somit ergeben sich aktuell folgende Therapiealternativen in der Zweitlinientherapie:

- ADENURIC (Febuxostat)
- SANTURIL (Probenecid)
- Allopurinol kombiniert mit SANTURIL (Probenecid)

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

ZURAMPIC wurde in den pivotalen Studien CLEAR1 und CLEAR2 als Zweitlinientherapie zusätzlich zu Allopurinol eingesetzt. Die Therapiealternativen gemäss der EULAR-Leitlinie sind Febuxostat (ADENURIC), Probenecid (SANTURIL) oder Allopurinol kombiniert mit Probenecid. Eine Vergleichsstudie mit diesen Wirkstoffen respektive der Wirkstoffkombination liegt nicht vor. In den beiden CLEAR-Studien betrug der Anteil an Patienten, die mit ZURAMPIC nach 6 Monaten den Serum-Harnsäure-Zielwert von < 6 mg/dL erreichten, rund 55 %. Mit ADENURIC wurden in der Studie CONFIRMS Anteile von 45 % (40 mg Febuxostat) und 67 % (80 mg Febuxostat) erreicht. In zwei anderen Studien, in denen mit 80 mg Febuxostat täglich therapiert wurde, betragen die Anteile 72 % und 74 % (Fachinformation Swissmedic). Gemäss einem Cochrane Review aus dem Jahr 2014 gibt es für Probenecid (versus Benzbromaron) ähnliche Daten einzig aus einer Studie mit 35 Patienten im Probenecid-Studienarm, in der 57 % der Patienten einen Serum-Harnsäure-Zielwert von < 5 mg/dL erreichten.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

ZURAMPIC hat in den Studien CLEAR 1 und CLEAR 2 als Add-on-Therapie zu Allopurinol die Serumharnsäurewerte statistisch signifikant besser auf Zielwerte unter 6 mg/dl gesenkt als Allopurinol in Kombination mit Placebo. Die Wirksamkeit bezüglich der Serumharnsäure-Senkung, anhand derer auch die bereits in der SL aufgeführten Urikosurika und Urikostatika beurteilt wurden, ist gezeigt. Wie bei diesen bereits in der SL aufgeführten Arzneimitteln wurde mit ZURAMPIC weder eine Wirksamkeit bezüglich der Reduktion von Gichtanfällen noch bezüglich der Auflösung von Tophi gezeigt. Bei der Beurteilung der Sicherheit sind vor allem renale und kardiovaskuläre Ereignisse aufgefallen, auf Grund deren Swissmedic im Rahmen der Zulassung Auflagen verfügt hat.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Dosisstärke von ZURAMPIC beträgt 200 mg Lesinurad. Die Dosierung gemäss Fachinformation bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sowie die tägliche Höchstdosis betragen 200 mg 1x täglich in Kombination mit Allopurinol. ZURAMPIC sollte morgens zu einer Mahlzeit mit Wasser eingenommen werden und zwingend gleichzeitig mit Allopurinol.

Die Packungsgrössen zu 30 und 100 Filmtabletten Lesinurad 200 mg decken somit einen Monatsbedarf respektive einen Dreimonatsbedarf ab.

Medizinischer Bedarf

Zurzeit stehen für eine Serumharnsäure-senkende Therapie die Xanthinoxidase-Hemmer Allopurinol und Febuxostat sowie das Urikosurikum Probenecid zur Verfügung. Allopurinol ist die bestehende Standardtherapie in der ersten Linie. Allopurinol erfordert bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Dosisreduktion und führt in sehr seltenen Fällen zu einem Hypersensitivitätssyndrom mit hoher Letalität. Nicht immer werden mit Allopurinol die gesetzten Ziel-Serumharnsäurewerte erreicht. Gemäss den EULAR-Leitlinien wird in solchen Fällen auf einen anderen Xanthinoxidase-Hemmer (Febuxostat) oder auf ein Urikosurikum gewechselt oder es wird zusätzlich zu Allopurinol ein Urikosurikum verabreicht.

Mit ZURAMPIC steht für die Gabe eines Urikosurikums zusätzlich zu Allopurinol ein zweiter Wirkstoff neben Probenecid zur Verfügung. Für Probenecid ist eine Hemmung von verschiedenen Transportprozessen beschrieben (tubuläre Sekretion, Aufnahme in die Leberzelle und Austausch über die Blut-Hirnschranke und die Erythrozytenmembran), die zu Interaktionen mit einer Reihe von anderen Wirkstoffen führt. Gleichzeitig beschleunigt Probenecid die renale Ausscheidung von einigen Substanzen wie zum Beispiel von Insulin. In der Fachinformation von ZURAMPIC sind auch verschiedene klinisch relevante Interaktionen aufgeführt, die zum Teil noch nicht abschliessend untersucht sind. Die Angaben zu den Interaktionen in der Fachinformation von SANTURIL (Probenecid) und in der Fachinformation von ZURAMPIC deuten darauf hin, dass sich das Interaktionsprofil der beiden Urikosurika unterscheidet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung der Hyperurikämie in Kombination mit Allopurinol bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Gicht, wenn die Serum-Harnsäure-Zielwerte (<6 mg/dL) mit Allopurinol allein nicht erreicht werden. Eine symptomatische Gicht liegt vor, wenn ein oder mehrere Gichtanfälle stattgefunden haben und/oder wenn Gichtknoten (Tophi) vorliegen und/oder wenn eine Gichtarthritis diagnostiziert ist.“
- mit Auflagen,
- aufgrund des therapeutischen Quervergleichs (TQV) mit (18342) SANTURIL und (20531) ADENURIC und dabei auf der Grundlage der Tagestherapiekosten wie folgt:

TQV-Arzneimittel	Packungsgrösse	mg / Tabl	mg / Tag	FAP	TTK
SANTURIL	30 Tabl	500	1000	Fr. 20.04	Fr. 1.3360
ADENURIC Febuxostat 80 mg	14 Tabl	40 und 80	40 mg bei 45 % der Patienten und 80 mg bei 55 % der Patienten	Fr. 14.92	Fr. 0.8259
TQV-Niveau					Fr. 1.0810

und damit aufgrund des TQV-Preises für die Packung zu 30 Tabletten von Fr. 32.43,

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 3. November 2017, dem Preis aus dem Referenzland Österreich und dem Wechselkurs von Fr. 1.08/Euro, woraus für die Packung zu 30 Filmtabletten ein APV-Preis in der Höhe von Fr. 32.82 resultiert,
- unter Berücksichtigung des APV und des TQV im Verhältnis 1 zu 1,
- unter Anwendung eines Preiseinschlages für den Preis einer Packung zu 100 Filmtabletten, der dem mittleren Preiseinschlag der grösseren Packungen von SANTURIL und ADENURIC entspricht,
- zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Filmtabletten 200 mg, 30 Stück	Fr. 32.63	Fr. 53.85
Filmtabletten 200 mg, 100 Stück	Fr. 103.03	Fr. 134.70

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2019.