



## **(20531) Adenuric, A. Menarini AG**

### **Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. November 2016**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

Adenuric wurde von Swissmedic per 11. August 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

*Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschliesslich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis).*

*Adenuric ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von Adenuric wurde in drei pivotalen Studien der Phase 3 untersucht, die mit 4'101 Patienten mit Hyperurikämie und Gicht durchgeführt wurden.

Die CONFIRMS-Studie war eine randomisierte, kontrollierte, 26-wöchige Phase-3-Studie, mit der die Sicherheit und Wirksamkeit von 40 mg und 80 mg Febuxostat im Vergleich zu 300 mg oder 200 mg Allopurinol bei Patienten mit Gicht und Hyperurikämie bewertet werden sollten (Becker et al. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R63).

2'269 Patienten wurden randomisiert: 40 mg Adenuric täglich (n = 757), 80 mg Adenuric täglich (n = 756) oder 300 mg / 200 mg Allopurinol täglich (n = 756). Wenigstens 65 % der Patienten hatten eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionseinschränkung (mit einer Kreatininclearance von 30 - 89 ml/min). Eine Prophylaxe gegen akute Gichtanfälle war während der 26-wöchigen Dauer vorgeschrieben.

Der Anteil der Patienten mit Serumharnsäurespiegeln von unter 6 mg/dl (357 µmol/l) bei der letzten Visite betrug 45 % für 40 mg Febuxostat, 67 % für 80 mg Febuxostat beziehungsweise 42 % für 300 mg / 200 mg Allopurinol.

Die von Swissmedic empfohlene Dosierung Febuxostat 40 mg war im primären Endpunkt bezüglich des Surrogatendpunktes, Senkung der Serumharnsäure-Konzentration unter 6 mg/dl, non-inferior gegenüber Allopurinol. Febuxostat 80 mg war bezüglich des gemessenen Surrogatendpunktes superior gegenüber Febuxostat 40 mg und Allopurinol (p < 0.001).

Bezüglich der Häufigkeit von Gichtanfällen konnten keine Unterschiede in den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Die Allopurinol- und placebokontrollierte Wirksamkeitsstudie zu Febuxostat (APEX-Studie) war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische 28-wöchige Studie der Phase 3 (Schumacher et al. Arthritis & Rheumatism 2008, 59 11 151540–1548).

1'072 Patienten wurden randomisiert: Placebo (n = 134), Adenuric 80 mg 1 x täglich (n = 267), Adenuric 120 mg 1 x täglich (n = 269), Adenuric 240 mg 1 x täglich (n = 134) oder Allopurinol 300 mg 1 x täglich (n = 258) für Patienten mit einem Serumkreatininwert zu Studienbeginn (baseline) von ≤ 1,5 mg/dl oder 100 mg 1 x täglich (n = 10) für Patienten mit einem Serumkreatininwert zu Studienbeginn von > 1,5 mg/dl und ≤ 2,0 mg/dl.

Die APEX-Studie zeigte bezüglich der Senkung der Serumharnsäurespiegel unter 6 mg/dl (357 µmol/l) eine statistisch signifikante Überlegenheit sowohl für die Behandlung mit Adenuric 80 mg 1 x täglich als auch mit Adenuric 120 mg 1 x täglich gegenüber der Behandlung mit herkömmlich verwendeten Dosen Allopurinol 300 mg (n = 258) / 100 mg (n = 10).

Studienabbrüche aufgrund von Gichtanfällen waren signifikant häufiger ( $p=0.001$ ) in den Studienarmen mit Febuxostat 80 mg und 240 mg versus der Behandlung mit Allopurinol.

Die von Swissmedic empfohlene Dosierung von 40 mg Adenuric wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Die Febuxostat/Allopurinol-kontrollierte klinische Studie (FACT) war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische 52-wöchige Studie der Phase 3 (Becker et al. N Engl J Med 2005;353:2450-61).

760 Patienten wurden randomisiert: Adenuric 80 mg 1 x täglich ( $n = 256$ ) oder Adenuric 120 mg 1 x täglich ( $n = 251$ ) oder Allopurinol 300 mg 1 x täglich ( $n = 253$ ).

Die FACT-Studie zeigte bezüglich der dauerhaften Senkung des Serumharnsäurespiegels unter 6 mg/dl ( $357 \mu\text{mol/l}$ ) die statistisch signifikante Überlegenheit sowohl der Behandlung mit Adenuric 80 mg 1 x täglich als auch mit Adenuric 120 mg 1 x täglich gegenüber der Behandlung mit der herkömmlich verwendeten Dosis Allopurinol 300 mg.

Die von Swissmedic empfohlene Dosierung von 40 mg Adenuric wurde in dieser Studie nicht untersucht.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit 4'072 Patienten, die mit mindestens einer Dosis zwischen 10 mg und 300 mg behandelt wurden und nach Markteinführung sind akute Gichtanfälle, Leberfunktionsstörungen, Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen, Hautausschlag und Ödeme. Diese Nebenwirkungen waren vorwiegend leicht oder mittelschwer. Seltene schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Febuxostat traten nach Markteinführung auf.

Mit der Febuxostatbehandlung sollte erst nach vollständigem Abklingen des akuten Gichtanfalls begonnen werden. Während des Behandlungsbeginns kann es zu einem akuten Gichtanfall kommen, weil durch die Senkung des Serumharnsäurespiegels zunächst Harnsäureablagerungen im Gewebe mobilisiert werden können. Bei Beginn der Febuxostatbehandlung wird daher eine Anfallsprophylaxe mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum/Antiphlogistikum (NSAR) oder mit Colchicin über mindestens 6 Monate empfohlen.

#### **Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung**

Die empfohlene orale Dosis von Adenuric ist 40 mg (eine halbe 80 mg Tablette Adenuric) 1 x täglich. Wenn der Serumharnsäurespiegel nach 2 - 4 Wochen immer noch  $> 6 \text{ mg/dl}$  ( $357 \mu\text{mol/l}$ ) beträgt, wird eine Dosiserhöhung auf 80 mg Adenuric 1 x täglich empfohlen.

Die Packung mit 14 Tabletten entspricht einer Halbmonatspackung 80 mg bzw. einer Monatspackung 40 mg ( $28 \times \frac{1}{2}$  80 mg Tablette). Die 28er-Packung entspricht einer 2-Monatspackung 40 mg oder einer Monatspackung 80 mg. Die Packung mit 98 Tabletten ist für die Dauertherapie bestimmt.

Gemäss Fachinformation wurde für die Schweiz analog zur FDA 40 mg als Erhaltungsdosis für Adenuric festgelegt. D.h. die Tabletten zu 80mg müssen geteilt werden. Mit Schreiben vom 7. Oktober 2016 bestätigt MIOL als Lizenznehmer der Menarini Gruppe, dass keinerlei Beziehungen zum amerikanischen Lizenznehmer bestehen. Eine Übernahme der US-amerikanischen 40 mg Formulierung für die Schweiz sei somit nicht möglich.

Das BAG geht aufgrund der Limitierung (nur als Zweitlinientherapie vgl. unten) davon aus, dass Adenuric in der Schweiz analog zur Anwendung in den europäischen Referenzländern auch zu einem erheblichen Anteil in der Dosierung zu 80 mg eingesetzt wird. Das BAG sieht deshalb vor, dass dies im Rahmen der zwei Jahre befristeten Aufnahme zu untersuchen ist.

## Medizinischer Bedarf

Die bestehende Standardtherapie ist Allopurinol. Allopurinol erfordert bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Dosisreduktion. Allopurinol führt in sehr seltenen Fällen zu einem Hypersensitivitätssyndrom mit hoher Letalität. Auch Febuxostat führte jedoch nach Markteinführung zu Hypersensitivitätssyndromen.

Bei Febuxostat sind keine Dosierungsanpassungen bei leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung sowie bei leichter Leberfunktionseinschränkung nötig. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit bislang jedoch nicht voll-ständig untersucht.

Unter Berücksichtigung der Wirksamkeit, Sicherheit und der Kosten, wird gemäss europäischen Guidelines Allopurinol als Erstlinientherapie eingesetzt. Alternativ dazu kann mit Urikosurika (z.B. Probenecid) oder mit Febuxostat therapiert werden (Sivera F, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:328–335).

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:  
*Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschliesslich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis) bei erwachsenen Patienten, bei denen Allopurinol sich als nicht genügend wirksam erweist oder die auf Grund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten mit Allopurinol nicht behandelt werden können. Die maximale tägliche Dosierung beträgt 80 mg.*
- Aufgrund des Preisvergleiches auf der Grundlage der Tagestherapiekosten zu Fr. 1.34 für Santuril (Probenecid 500 mg 30 Stk. zu Fr. 20.04; 1000 mg/d) und Fr. 1.27 für Adenuric unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz, wobei berücksichtigt wurde, dass rund 45 % der Patienten, welche mit 40 mg Febuxostat behandelt werden, den therapeutischen Zielwert erreichen und somit 55 % der Patienten mit 80 mg Febuxostat behandelt werden.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Befristet bis zum 31. Oktober 2018.
- Zu folgenden Preisen:

| Galenische Form     | Fabrikabgabepreis (FAP) | Publikumspreis (PP) |
|---------------------|-------------------------|---------------------|
| 14 Tabletten, 80 mg | Fr. 14.92               | Fr. 29.45           |
| 28 Tabletten, 80 mg | Fr. 29.47               | Fr. 50.25           |
| 98 Tabletten, 80 mg | Fr. 103.03              | Fr. 134.70          |